

Année 1954

N°
783

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

S A N T A M B R O G I O, Yvonne, Madeleine

Née le 15 Février 1926 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1954

ANEMIE DE COOLEY

ET

THALASSEMIE MINEURE

Président : M. L E L O N G, Professeur

1954

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : S A N T A M B R O G I O

Prénoms : Yvonne, Madeleine

Date de la Soutenance :

N° d'ordre :

1

SANTAMBROGIO, Yvonne
Madeleine
Anémie de Cooley et
Thalassémie mineure
Dact. in-4° 74 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

2

SANTAMBROGIO, Yvonne
Madeleine
Anémie de Cooley et
Thalassémie mineure
Dact. in-4° 74 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

3

SANTAMBROGIO, Yvonne
Madeleine
Anémie de Cooley et
Thalassémie mineure
Dact. in-4° 74 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

4

SANTAMBROGIO, Yvonne
Madeleine
Anémie de Cooley et
Thalassémie mineure
Dact. in-4° 74 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551509_0008

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1954

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

S A N T A M B R O G I O, Yvonne, Madeleine

Née le 15 Février 1926 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1954

ANEMIE DE COOLEY

ET

THALASSEMIE MINEURE

Président : M. L E L O N G, Professeur



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. BAUDOUIN - BRINDEAU - CADENAT - CARNOT - CHABROL -
CHEVASSU - CHIRAY - CLERC - DELBET - GOUGEROT (H) - GUILLAIN
HARVIER - LAUBRY - LEMAITRE - LEMIERRE - LHERMITTE - LIAN -
LOEPER - MARION - MATHIEU - MOCQUOT - MULON - OLIVIER (E) -
OMBREDANNE - SANNIE - SEZARY - TANON -

DOYENLéon BINET (Membre de l'
Institut)

ASSESEUR Jean VERNE

I . - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN R.
Carcinologie	OBERLING C.
Chimie médicale	POLONOVSKI M.
(Hotel Dieu	BROCQ P.
Cliniques (Broussais DE GAUMART D'ALLAINES	MONDOR H.
chirurgicales (Salpêtrière	QUENU J.
(Cochin	
Clinique Chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE R.
Clinique de Cardiologie	DONZELOT E.
Clinique de Chirurgie Infantile et d'orthopédie	FEVRE M.
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD R.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS D.
Clinique de Puériculture	LELONG M.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS R.
Clinique des Maladies du sang	CHEVALIER P.
Clinique des Maladies du système nerveux	ALAJOUANINE T.
Clinique des maladies des enfants ...	DEBRE R.
Clinique des Maladies infectieuses	MOLLARET P.
Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	DELAY J.
Clinique du Diabète sucré et des mala- dies de la nutrition	BOULIN R.
Clinique Gynécologique	FUNCK-BRENTANO P.

Cliniques Médicales	(Hotel-Dieu	BENARD H.
	(Bichat	LAROCHE G.
	(Cochin	MOREAU R.
	(Broussais	DE GENNES L.
Clinique Médicale d'hydroclimatologie	JUSTIN-BESANCON L.	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT L.	
Cliniques obstétricales	(Tarnier	LANTUEJOUL P.
	(Baudelocque	LEVY-SOLAL E.
	(Port-Royal	LACOMME M.
Clinique ophtalmologique	VELTER E.	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN A.	
Clinique physico-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET C.	
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER C.	
Clinique Rhumatologique et sociale	COSTE F.	
Clinique stomatologique	DECHAUME M.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE J.	
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE A.	
Clinique urologique	FEY B.	
Embryologie	GIROUD A.	
Génétique	LAMY M.	
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie ...	MOUQUIN M.	
Histologie	CHAMPY C.	
Hygiène et clinique de la première enfance ...	CATHALA J.	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON C.	
Médecine du travail	DESOILLE H.	
Médecine Légale	PIEDELIEVRE R.	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale .	GALLIARD H.	
Pathologie chirurgicale	N ...	
Pathologie exotique	LAVIER G.	
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE J.	
Pathologie médicale	BARIETY M.	
Pathologie et thérapeutique générales	N ...	
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD R.	
Physicochimie médicale (à titre personnel) ...	DOGNON A.	
Physiologie	BINET L.	
Physique médicale	STROHL A.	
Radiologie médicale	DESGREZ G.	
Technique chirurgicale	MOULONGUET P.	
Thérapeutique	TURPIN R.	

II . PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	(DEBEYRE J.	Bactériologie	(FASQUELLE R.
	(DELMAS A.		(NEVOT A.
Anatomie pathologique	(N ...	Biologie médicale :	(BOURLIERE F.
	(GAUTHIER-VILLARS		
	(Mlle P. (Pr.s.ch.)		
	(BUSSET F.		
	(GOUYGOU C.		

Pathologie médicale	(BERNARD J.
	(BOUDIN G.
	(CASTAIGNE P.
	(CONTE M.
	(DECOURT J.
	(DOMART A.
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT R.
	(HAMBURGER J.
	(KOURILSKY R.
	(LAMOTTE M.
	(LAROCHE C.
	(MILLIEZ P.
	(FEQUIGNOT H.
	(PERRAULT M.
	(LAMBERT P.
Pédiatrie	(THIEFFRY St.
	(TURIAF J.
	(JOSEPH R.
Pharmacologie	(LAPLANE R.
	(MARIE J.
Physiologie	(LEVY (Mlle J.) Pr.s.ch.
	(CHEYMOL J.H. Pr.s.ch.
Physique médicale	(BARGETON D. Pr.s.ch.
	(PARROT J.L.
Pneumo-phtisiologie	(DJOURNO A. Pr.s.ch.
Psychiatrie	(GOUGEROT L.
Psychiatrie infantile	KREIS B.
Stomatologie	BARUK H.
Thérapeutique	MICHAUX L.
Urologie	(CERNEA P.
	(CHAPUT (Mme A.)
	PERRAULT
	chargé de l'enseignement
	KUSS R.

III . PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BRINDEAU A. (Obstétrique) GATELLIER J. (Clinique Chirurgicale) LE LORIER V. (Obstétrique) VAUDESCAL R. (Obstétrique)

Biologie médicale	(ETTORI J. Pr.s.ch. (JAYLE M.F. Pr.s.ch. (SCHAPIRA G.
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT F.
Histologie	(BULLIARD H. Pr.s.ch. (COUJARD R. (N ...
Hydrologie	DEBRAY C.
Hygiène	(BOYER J. (DEPARIS M.
Médecine légale et du travail	(DEROBERT L. (GAULTIER M. (HADENGUE A.
Neurochirurgie	DAVID M.
Neurologie	DE SEZE S.
Obstétrique	(GRASSET J. (LEPAGE F. (MAYER M. (MERGER R. (MORIN P. (RAVINA J. (VARANGOT J.
Ophtalmologie	(OFFRET G. (DESVIGNES P.
Orthopédie	JUDET R.
Oto-rhino-laryngologie	(HALPHEN E. Pr.s.ch. (AUBRY M. (MADURO R.
Parasitologie	(BRUMPT L. (CHABAUD A.
Pathologie Chirurgicale	(ABOULKER P. (BAUMANN J. (GOSSET J. (HUGUIER J. (LAURENCE G. (LEGER L. (LORTAT-JACOB J. (OLIVIER Cl. (PADOVANI P. (POILLEUX M. (ROUX M. (RUDLER J.C. (VERNE J.M.
Pathologie chirurgicale	
Pathologie expérimentale	MERKLEN P.

IV . PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	(AMELINE A. (MENEGAUX G. (PATEL J. (SICARD A.
Clinique médicale	(BROUET G. (CACHERA R. (GARCIN J.
Clinique Médicale	(HAGUENEAU M. Pr.s.ch. (MARCHAL G. (SOULIE E.
Clinique obstétricale	(DIGONNET L. (ECALLE G.
Clinique ophtalmologique	RENARD G.
Clinique urologique	COUVELAIRE R.

---oOo---

Secrétaire général de la Faculté	MOREL J.
Secrétaire	Mlle CHAINPREUIL G.

---oOo---

Conservateur chargé de la Direction	Docteur HAHN A.
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE P. , LENOIR G. (METIN F. , QUIEVREUX E.

---oOo---

Par délibération en date du 9 Décembre 1798 , l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées , doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation .

A mes Parents

A Monsieur le Professeur M. LELONG

Professeur de la chaire de Clinique de Puériculture. .
Médecin des Hopitaux,
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse, qu'il trouve
ici l'expression de notre respectueuse grati-
tude.

A Monsieur le Docteur ALISON

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu nous suggérer
cette thèse et nous encourager
de ses conseils.

Avec toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur ROSSIER, Médecin des
Hopitaux, qui m'accueillit dans son service de l'
l'Ecole de puériculture.

A mes Maitres d'Externat qui n'accueillirent dans
services et contribuèrent à ma formation médicale

Avec toute ma reconnaissance.

Messieurs: le Docteur R. BERNARD, Chirurgien des Hopitaux
Monsieur le Docteur DE GRACIANSKI, Médecin des Hopitaux,
Monsieur le Docteur HILLEMANT, Médecin des Hopitaux,
Monsieur le Docteur MORAX , Médecin des Hopitaux,
Monsieur le Docteur JANET, Médecin des Hopitaux,
Monsieur le Docteur VIALATTE, Médecin des Hopitaux.

Monsieur le Professeur Agrégé MARCHAL

Monsieur le Professeur Agrégé LEPAGE.

Monsieur le Professeur CATHALA, Professeur d'Hygiène et
de clinique de la lère enfance,

Monsieur le Professeur LELONG, Professeur de la chaire
de clinique de puériculture.

ANEMIE DE COOLEY et THALASSEMIE MINEURE

Observation de deux enfants d'origine Nord-Africaine.

Etude clinique, hématologique, radiologique, génétique

Travail exécuté à la Clinique de Puériculture
(Hôpital Saint Vincent de Paul).

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-

Nous nous proposons de présenter ici deux cas de thalassémie chez des enfants d'origine Nord-Africaine, nés en France et dont l'observation nous a paru particulièrement intéressante étant donné la rareté de la maladie dans la Métropole.

Après un rapide résumé de l'historique de cette curieuse affection, nous citerons plus spécialement les travaux français la concernant.

Puis nous exposerons en détail notre observation.

A propos de notre description clinique et hématologique nous serons très brefs, car elle ne fait que confirmer celles qui ont été données dans la plupart des publications.

Par contre nous développerons plus longuement les trois points qui nous ont paru le plus dignes d'intérêt : ce sont l'analyse des différents types d'hémoglobine du sang de nos malades, la recherche des manifestations osseuses de la maladie et l'enquête génétique.

Nous remercions vivement le Docteur Alison, Assistant à l'Hôpital Saint Vincent de Paul et notre interne J. Couvreur qui nous ont aidé à faire ce travail.

x

x x

HISTORIQUE

— 2 —

I. - Travaux étrangers -

C'est à Thomas Cooley que revient le mérite d'avoir, pour la première fois individualisé, en 1925, la maladie qui porte son nom. Il décrit une anémie grave progressive, érythroblastique survenant chez de jeunes enfants d'origine méditerranéenne, avec splénomégalie, hépato mégalie modérée, altérations osseuses et crâniennes, facès mongoloïde. Deux ans plus tard il sépare nettement cette anémie du groupe confus des anémies infantiles de Von Jack Hayem Luzet. Enfin en 1928 en étudiant l'augmentation de la résistance globulaire et la fragmentation mécanique des hématies, il isole la maladie du groupe des anémies hémolytiques familiales du type Minkowski. Chauffard. L'autonomie de la maladie est alors bien établie. Whipple Bradford soulignent l'origine méditerranéenne des sujets atteints, proposent le terme de Thalassémie pour dénommer cette affection.

Vers la même époque les médecins des pays méditerranéens vont à leur tour décrire des faits analogues.

C'est d'abord en Italie que Rietti dans la province de Ferrare décrit une forme atténuée d'ictèrehémolytique, caractérisée par une augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques. Ses travaux sont complétés par ceux de Greppi en 1926 qui montre l'importance de la microcytose et ceux de Micheli qui insistent sur les anomalies morphologiques erythrocytaires. C'est ainsi que se trouve individualisé le syndrome de Rietti, Greppi, Micheli. Les observations italiennes vont se multiplier, Ravenna, Bati, Cassano, Ortolani et leurs collaborateurs décrivent leurs premiers cas, Castagnari décrit les lésions osseuses radiologiques. Chini, Gatto, Angélini, commencent à discuter le problème génétique.

En Grèce Caminopétros (1937) découvre à son tour la maladie et publie une importante étude de 35 cas, étude anthropologique, etiopathogénique et génétique.

Toutefois il a fallu attendre le congrès de Bologne en 1935 pour voir envisager un rapprochement (Dondi et Frontali) entre l'anémie de Cooley et le syndrome de Rietti, Greppi, Micheli et montrer qu'il n'existait entre les 2 maladies qu'une "différence de degré et non d'essence". C'est au Congrès de Naples en 1940 que les Italiens (Fornara) et les Américains (Wintrobe) affirment le lien étroit qui existe entre les deux affections, la maladie de Rietti, Greppi, Micheli n'étant qu'une forme atténuée de l'anémie de Cooley.

Dès lors les observations se multiplient tant aux U.S.A. qu'en Italie et en Grèce; parallèlement la terminologie se complique. Matthews, Pollack, Smith, Wintrobe décrivent toute une gamme de formes de gravité variable. Ce sont les "sévères formes" ou les "mild forms" du "Mediterranean" disease ou encore les formes cliniquement inapparentes. Damashek étudie le "Target oval syndrome" englobant ces différentes formes. Valentine et Neel proposent les termes de thalassémie mineure et majeure, Strauss et Daland celui d'anémie microcytique familiale. Wintrobe enfin nomme ces syndrômes désordres hématopoïétiques des Italiens adultes et adolescents... quant aux auteurs italiens ils parlent d'anémie méditerranéenne; Frontali, Angelini insistent sur la microcytose.

En même temps les données génétiques se complètent. Le caractère familial de la maladie a été assez vite mis en évidence, mais l'étude génétique a été gênée au début par la gravité des premiers cas décrits qui ne permettait pas aux sujets atteints d'atteindre l'âge adulte et de proliférer. Diverses études, portant sur plusieurs familles sont exécutées (Angelini, Smith, Caminopetros). Des recherches systématiques sont entreprises sur les populations touchées par la tare (Atkinson, Valentine et Neel, Damashek, Chini, Gatto, Silvestroni et Bianco). De nombreuses hypothèses ont été envisagées : la transmission se ferait par un gène récessif (Caminopetros) ou par deux gènes allélomorphes apportés par chacun des parents (Mac Intosh et Wood), soit par un gène dominant plus ou moins pénétrant (Cooley, Smith), soit enfin par un gène semi-dominant (Valentine et Neel, Damashek, Gatto, Silvestroni et Bianco). Actuellement l'accord est unanime : l'affection se transmet par un gène semi dominant. On peut individualiser trois formes morbides distinctes, étroitement liées du point de vue génétique :

- La forme grave, accident homozygote, thalassémie majeure ou anémie de Cooley.

- La forme hétérozygote ou thalassémie mineure, ou syndrome de Rietti, Greppi, Micheli, mild form des auteurs américains.

- Enfin la thalassémie minime ou microcythémie de Silvestroni et Bianco, forme également hétérozygote et différant de la précédente par une moindre pénétrance du gène, maladie inapparente cliniquement.

Les auteurs italiens montrent le problème social posé par la tare en Italie.

On retrouve, dans ces diverses observations et dans les études ultérieures, différentes hypothèses étiologiques, pathogéniques et physiopathologique reposant en partie sur des constatations anatomo-pathologiques qui sortent du cadre de cette exposé. Les travaux Grecs et Italiens surtout ont évoqué puis rejeté le rôle des carences et de la malaria. Damashek insiste sur le rôle fondamental de l'hématie en cible "The target cell"; Wintrobe explique l'augmentation de la résistance globulaire par l'existence, autour des hématies tarées, d'une membrane cellulaire trop large pour leur cytoplasme. Valentine et Neel reproduisent in vitro les hématies en cible et assurent que l'anémie méditerranéenne est due à une inaptitude héréditaire à synthétiser une substance essentielle de l'érythropoïèse. Chini étudie les différentes variétés d'érythrocytes et leurs modifications. Il les rapporte à de profonds changements de la structure physico-chimique du globule et à une incapacité à fixer le fer. Smith, Sisson et Ford proposent comme critère de la maladie la baisse de la capacité totale de liaison au fer avec une capacité virtuelle nulle et une augmentation du fer sérique. Schwartz-Tiene retrouve dans des cas graves de thalassémie mineure, et les globules rouges du parent sain des modifications métaboliques et biochimiques. Les altérations osseuses et médullaires ont été interprétées soit comme des modifications secondaires à une hyperplasie médullaire réactionnelle (Caffey), soit comme des manifestations d'une mésenchymopathie plus générale (Quattrin ...).

Par ailleurs, les observateurs italiens devant la variabilité des syndrômes cliniques et des signes hématologiques de la maladie ont cherché à établir un moyen de contrôle clinique de la maladie et ont découvert l'existence d'hémoglobines de type foetal dans le sang des thalassémiques (Vecchio 1948, Liquori 1951). Ces faits ont été confirmés Cooley et Rich (1952) et les hémoglobines des thalassémiques ont été étudiées tant aux Etats-Unis (Schernoff et Singer), qu'en Italie (Astaldi, Agnasetta, Massenti, Sanso, Cusmano, Cutillo, Romagno ...) et ainsi qu'ailleurs (Gouttas, Severi-nis, Polngouras, travaux français dont nous reparlerons, et Indochinois ...).

De plus les publications américaines et italiennes soulèvent quelques problèmes nosologiques. Quattrin essaie de regrouper les différents syndrômes de l'anémie méditerranéenne dans le cadre des anémies hémolytiques. Il décrit d'ailleurs quelques cas qui sont de véritables formes mixtes, de passage, entre les différentes hémopathies familiales. Les auteurs étrangers ont retrouvé chez quelques sujets, une thalassémie associée :

- à une autre tare hématologique ; ictère hémolytique constitutionnel (Cassano et Benedetti), anémie drépanocytaire (cas italiens, américains, africains ...) et même une anémie de Biermer (1 cas de Crosby et Sachs),

- à des troubles hépatiques ou neurologiques.

Les auteurs italiens et américains insistent sur la nécessité d'élargir les limites du syndrôme hémopathique méditerranéen.

Notons enfin que, si les premières observations de thalassémie concernaient des sujets d'origine méditerranéenne, les publications ultérieures ont révélé la tare dans des populations d'autre origine. Quelques cas exceptionnels sont signalés en Europe : Angleterre, France, Suisse, Hollande, Allemagne quelques autres en Corse et en Espagne. Hors de l'Europe la maladie a été décrite chez des Argentins (l'origine méditerranéenne n'est pas exclue); des Australiens, des Sud-Africains, des Nègres, des Chinois, des Indochinois, des Hindous, des Iraniens et des Turcs également. On vient de découvrir un important foyer chez l'indigène Nord-Africain.

II. - Travaux Français -

La rareté de la maladie en France métropolitaine, son caractère inhabituel même sur notre rivage méditerranéen expliquent le petit nombre d'observations françaises. Par contre la mise en évidence de la tare en Afrique du Nord a donné lieu à un certain nombre de travaux importants.

La première publication qui mentionne la maladie est le mémoire de J. Comby qui en Décembre 1934 résume quelques observations américaines et argentines. Les premiers cas rapportés en France sont ceux de Péhu, Nové-Josserand et Noël que Madame Blondel Chigni décrit dans sa thèse en 1936. Il s'agit de 2 enfants de 19 mois et 3 ans 1/2 décédés de maladie de Cooley et appartenant à une famille Sarde de 5 enfants, dont

un seul a survécu. Plus discutable est l'observation de Sen - draïl (1936) concernant une petite andalouse qui présenterait un tableau incomplet d'anémie de Cooley avec des signes osseux très discrets et sans antécédents familiaux. Deux nouveaux cas sont décrits dans la thèse de M. Raynaud à Lyon en 1942 et par Caussade, Neimann et Willig en 1946. En 1949 Christiaens, Carlier, Crampon et Goudemand présentent un enfant d'origine Flamande âgé de 12 ans porteur d'une hémopathie pour laquelle il a été splénectomisé sans résultats. Il présente des anomalies hématologiques et osseuses évocatrices de l'anémie de Cooley. Ces auteurs, devant l'origine flammande de leur malade, et l'absence du caractère familial, soulèvent, sous toutes réserves, l'hypothèse d'une mutation ! M. Tanbon et L. Bertrand (archives de Pédiatrie 1951) décrivent chez 2 enfants de 9 et 12 ans d'origine Grecque une anémie de Cooley typique dont le diagnostic est confirmé par les examens hématologiques, radiologiques et l'enquête familiale. (Les auteurs admettent à l'origine de la maladie une inaptitude à fixer l'eau et le fer, cause des modifications erythrocytaires entraînant une fragmentation et une destruction rapide des hématies, elle même responsable de l'ostéopathie).

Deux autres cas sont encore exposés dans la thèse de Pernelle en 1952. Le premier est celui d'un enfant hospitalisé dans le Service du Dr. Chevalley, d'origine Sarde, qui présente un tableau typique d'anémie de Cooley dont les premiers signes se sont installés à l'âge de 9 mois; les parents sont porteurs de la tare. L'autre cas est celui d'un enfant beaucoup plus jeune (5 mois) hospitalisé dans le service du Professeur Cathala et d'origine Française. L'enfant présente un aspect hématologique et clinique assez caractéristique mais sans altérations radiologiques typiques. On retrouve la tare dans la famille maternelle, le père n'a pas pu être examiné.

Signalons encore les cas de thalassémie mineure publiés par Dreyfus et André en 1952 chez un adulte Français et par Bousser et Antonelli chez un travailleur Nord-Africain.

Enfin il nous faut parler ici des observations que les médecins Marseillais ont rapportées successivement en 1949 et 1953 à la Société pédiatrique de la région Provençale. Dans la première série ils décrivent un cas très atypique chez un enfant Corse et 2 autres cas très nets chez 2 enfants Sardes, mais avec une enquête génétique insuffisante. Dans la 2ème série, plus récente Giraud, Orsini et Badetti présentent 2 cas caractéristiques, une fillette Corse dont la maladie est connue depuis l'âge de 23 mois et avec un taux d'hémoglobine foetale de 60 % et son frère âgé de 2 ans 1/2, suivi depuis l'âge de 3 mois thalassémique majeur typique et dont le sang contient 35 % d'hémoglobines foetales. L'étude génétique révèle la

présence de la tare chez les deux géniteurs et apprend qu'un autre enfant est décédé à 26 mois d'une anémie, avec grosse rate.

Ces observations sont intéressantes puisqu'elles signalent la présence de la tare en Corse, non pas de façon exceptionnelle à titre de curiosité, mais avec une certaine fréquence qui pourrait être déterminée par une étude systématique. La Corse se trouve ainsi placée comme on pouvait s'y attendre dans le groupe des pays méditerranéens (Sardaigne, Italie, Afrique du Nord, Grèce) atteints par la maladie.

Parmi les travaux français il faut faire une place aux recherches hématologiques. Sans revenir sur les descriptions de J. Bernard et Mallarmé nous voudrions citer les travaux de Cazal qui, par une étude minutieuse, des frottis et des lames de sang de thalassémiques, démontre le rôle de la platicytose tare fondamentale, pour lui, de la maladie, altération primitive qui fragilise les globules entraînant une fragmentation secondaire donnant naissance aux schizocytes. Platicytes et schizocytes sont ainsi les stigmates essentiels de la tare.

Nous dirons maintenant quelques mots des travaux importants des médecins d'Afrique du Nord. La maladie a été longtemps ignorée dans ces pays. En effet on n'y trouve que deux observations antérieures à 1943 et encore s'agit-il, pour la première, d'un enfant Européen de souche italienne vivant en Tunisie (Santillana et Gatto 1938), et, pour la seconde, d'un cas de thalassémie mineure chez un adulte (thèse de Chobath 1941). Les premiers Aubry et Portier puis Cattani, Cohen et Corcos publièrent des cas authentiques de maladie de Cooley chez des indigènes algériens (1946). Puis Aubry, Portier, Massonat, Messerschmidt, Sarrony et Cabannes découvrirent d'autres cas de thalassémies et pensèrent que les "syndromes hématologiques méditerranéens peuvent être de fréquence non négligeable chez l'indigène d'Afrique du Nord". Ils entreprirent une recherche systématique de la maladie et dans leurs premiers travaux (1er Semestre 1951) ils peuvent conclure à la fréquence de la thalassémie en Afrique du Nord et à la rareté relative de la forme majeure (2 pour 20 formes mineures au lieu de 1 pour 95, chiffres donnés par Valentine et Neel dans la population italienne de Rochester). Ils constatent la présence de la maladie avec son caractère familial dans les différentes races juxtaposées en Afrique du Nord. Ces conclusions, les encouragent à poursuivre leurs recherches et les résultats de cette vaste enquête, sont énoncées dans la thèse de Zevacco. La thalassémie revêt en Afrique du Nord une fréquence comparable à celle qu'elle atteint en Grèce et en Italie et variant selon les régions. Il est probable que la plupart des splénomégalias non palustres sont dues à la thalassémie (soit

1/2 des cas de spléno anémie de l'enfant et 1/3 de celles de l'adulte. Remarquons que la thalassémie a été constatée non seulement en Algérie mais aussi en Tunisie bien qu'une étude systématique analogue n'ait pas été entreprise. Enfin il faut souligner que les auteurs algerrois (Portier, Massonat, Cabannes, Sarrouy) ont particulièrement insisté sur les problèmes posés par la thalassémie, en ce qui concerne l'importance des troubles hépato-biliaires, et ont été frappés par certaines formes véritablement hépatiques de la maladie. Ils ont également mis en évidence la fréquence des troubles neurologiques et neuro psychiques et ont soupçonné une atteinte hépatique foetale à l'origine de la maladie.

Enfin nous voudrions terminer cette historique en signalant les recherches biochimiques récentes et en particulier les travaux du Professeur Agrégé Shapira sur le Fe sérique et ceux du Pr. J. Roche et de Y. Derrien et leurs collaborateurs au Collège de France.

Ils ont essayé d'apporter aux pathologistes des éléments biochimiques de classification des anémies méditerranéennes et de préciser la nature des hémoglobines thalassémiques. Ils entreprennent les études biochimiques des pigments des thalassémiques non seulement sur le sang des anémiques mais aussi sur celui des membres de leur famille. Ils concluent à un trouble de l'hémoglobinogénèse et à l'absence d'une hémoglobine pathologique anormale (nous reparlerons plus loin, en détail de ces travaux).

En conclusion nous voyons que la thalassémie a été l'objet de nombreuses recherches. Elle est actuellement bien connue, du point de vue clinique et hématologique, mais il subsiste cependant de nombreuses obscurités en ce qui concerne sa pathogénie, son étiologie et son exacte classification nosologique.

x

x x

Observation n°1

Da.....Farouk

L'enfant Farouk, né à Paris le 10.12.1951 de parents Nord-Africain, entre le 16.5.53 à l'âge de 17 mois dans le Service du Professeur Lelong à l'Hôpital Saint Vincent de Paul. Il est adressé par le Docteur Lebrun pour un ictère avec splénomégalie découvert à la Fondation Parent-de-Rosan où il avait été placé par ses parents.

Dès son entrée on constate un subictère généralisé aux téguments et aux muqueuses. Les urines sont sensiblement normales, les selles légèrement hypercolorées, la pâleur est nette. La rate est très volumineuse, largement palpable, elle déborde de trois travers de doigt le rebord costal, elle est de consistance ferme. L'existence de ce syndrome chez un enfant Nord-Africain dont le faciès paraît légèrement modifié (pommettes saillantes, nez légèrement ensellé, bosses pariétales volumineuses) fait immédiatement évoquer le diagnostic de thalassémie.

L'enfant est observé entre le 17^e et le 29^e mois, il est régulièrement suivi à la consultation et au cours de plusieurs séjours hospitaliers parfois motivés par des infections intercurrentes, et qui ont permis de confirmer le diagnostic et de suivre l'évolution de la maladie.

I. - Le syndrome clinique -

L'ictère, qui aurait été constaté d'après la famille en Janvier 1953, mais pour lequel l'enfant n'a jamais été examiné, est discret, généralisé aux muqueuses et aux téguments. Variable d'un jour à l'autre il ne semble pas s'être accentué au cours de l'évolution. Les urines ont toujours été de couleur normale, les selles par contre sont souvent hypercolorées.

La pâleur est nette, les muqueuses sont extrêmement pâles et cette pâleur ne fera qu'augmenter progressivement au cours de l'évolution.

Le coeur : à l'âge de 17 mois l'auscultation cardiaque était normale mais vers l'âge de 20 mois est apparu un souffle.

anémique qui est devenu progressivement très intense. C'est un souffle (+) perçu dans l'aisselle et même dans le dos. Le pouls reste régulier, il bat aux environs de 92, la tension artérielle est normale pour l'âge avec une maxima à 10,5.

L'abdomen : est dur, volumineux, ferme avec une circulation collatérale discrète.

Le foie paraît normal au début mais par la suite on constate qu'il augmente progressivement de volume jusqu'à dépasser le rebord costal de 3 travers de doigt vers le 27^e mois.

La rate est toujours restée très volumineuse débordant de 3 à 4 travers de doigt le rebord costal. Elle est ferme, lisse avec des incisions perceptibles sur le bord interne qui paraît douloureux. Elle ne semble pas avoir augmenté de volume pendant toute la période d'observation mais on a constaté au cours de l'évolution des crises avec augmentation transitoire du volume de la rate qui peut alors presque atteindre l'ombilic. Les poussées s'accompagnent d'une hypercoloration des selles et les signes s'amendent en général en 24 à 48 h.

Le faciès de l'enfant est particulier : les yeux ne paraissent pas bridés et si les fentes palpébrales sont légèrement obliques en haut et en dehors il n'existe pas d'épicanthus. Le visage est un peu bouffi. On note une ensellure nasale. Le crâne est dolichocéphale, les bosses pariétales sont un peu saillantes surtout dans leur partie postérieure. Elles sont séparées par une dépression très longue, antéro-postérieure et médiane.

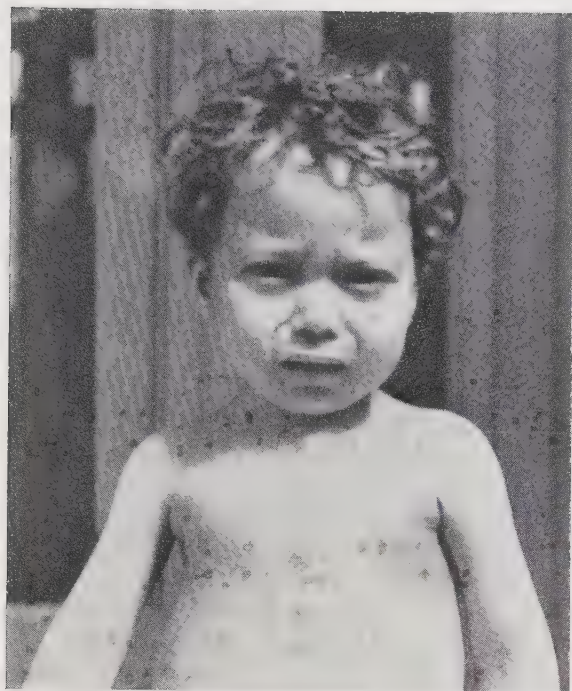
On ne constate par ailleurs aucune anomalie squelettique à l'examen clinique. Cependant les parents signalent que : vers l'âge de 25 mois sont apparues des douleurs siégeant dans les os longs des membres et plus particulièrement au niveau des avant-bras et des cuisses, une soif vive vers l'âge de 20 mois.

De plus l'enfant présente une certaine hypotrophie : on ignore son poids de naissance mais on sait qu'au moment de son premier séjour il pesait 9 K.200 et mesurait 0 m.76 pour un âge de 17 mois; à l'âge de 27 mois on trouvait un poids de 10 K.400, une taille de 81 cm et un périmètre crânien de 50 cm,5, la tête paraissant assez volumineuse par rapport au reste du corps.

La température se maintient presque constamment entre 37 et 37,8 même en dehors des périodes d'infection évidente.

(+) holosystolique

CI CONTRE L'ENFANT A 27 MOIS



(infections assez fréquentes pour lesquelles il a fait plusieurs séjours hospitaliers). Il a présenté plusieurs otites, de fréquentes crises d'obstruction nasale avec rhino - pharyngite. L'auscultation pulmonaire montre presque en permanence des râles ronflants plus ou moins nombreux disséminés dans les 2 champs pulmonaires. Les adénopathies cervicales de moyenne importance (ganglions petits, sans péri-adénite) sont retrouvés à tous les examens mais les autres aires ganglionnaires sont indemnes.

Le comportement de l'enfant a toujours été normal pour son âge. Les différentes étapes du développement psychomoteur se sont situées à des dates subnormales : marche à 15 mois. Cependant les parents signalent qu'à partir de 18 ou 20 mois l'enfant pleure fréquemment, sans raison apparente, qu'il est toujours triste, qu'il ne sourit que rarement.

L'examen neurologique fait à plusieurs reprises s'est toujours révélé négatif.

II. - Examens para - cliniques -

A) Le syndrome hématologique

1) Les éléments figurés du sang

Les numérations successives ont toujours montré une anémie dont le chiffre initial était de 2.000.000.

Il a atteint au maximum 2.900.000 et n'a cessé de baisser par la suite atteignant même le chiffre de 1.120.000, avec une érythroblastose constante pouvant aller par moment jusqu'à 20 %.

La leucocytose a toujours été nette, le chiffre de globules blancs variant entre 10.000 et 20.000.

Les taux des différentes catégories des leucocytes ont varié pour :

Dates	Hémoglobine %	Globules Rouges	Globules Blancs	Valeur Globulaire	Réticulocytes	% Erythroblastes	% Polynucléaire Neut.	% Eosino	% Métamyélonéutro	Myélonéutro	Lymphocytes	Monocytes	Myélocytes	Plaquettes
16. V.53	40	2.700.000	11.600	0.66		1	40	4			38	15		
19. V.53	30	2.900.000	12.000	0.55	5	2	60	5	2		31			
5.IX.53	40	1.120.000	16.700	1.7		30	47	8			17		2	
24.IX.53	24	2.100.000		0.57		13	43		6	2	35	1		
25. X.53	27	1.550.000	15.800	0.80		16	58	3	3		32		2	
12.XI.53	30	2.170.000	20.800	0.69	1	20	40	4	2	1	48	4		
16.XI.53	34	2.470.000	15.500	0.64										
21.XI.53	40	2.830.000	9.800	0.71		6	50	2			46	2		
28.XI.53	32	2.800.000	13.800	0.57		2	58	1	3		28	10		
4.I2.53	55	3.300.000	11.200	0.83		2	48	1	2		43	5		200.000
19.I2.53	45	2.800.000	11.000	0.80		5	63	2			31	3		
14.I. 54	28	1.600.000	12.800	0.86			50	2	2	1.5	42	2.5		
25.2.54	17	1.920.000	20.000	0.43		8	55	3	2	2	31	6		
4.3.54	18	1.500.000	20.000	0.60		10	46	2			46	4		60.000
13.4.54	25	1.950.000	6.000	0.68		1	50	3	2		30	14		
28.4.54	18	1.770.000	13.400	0.45			58	3	3	2	31	3		

les polynucléaires neutrophiles de 40 à 63 %

les polynucléaires eosinophiles de 1 à 8 %.

les lymphocytes de 17 à 48 %

les monocytes de 1 à 15.

On a noté également la présence presque constante de métamyélocytes neutrophiles et de myélocytes neutrophiles à des taux variables atteignant 6 %.

Les résultats des formules sanguines successives sont reportées dans le tableau ci-contre.

Sur la lame l'étude de la morphologie des hématies a montré :

Des hématies profondément modifiées et à aucun moment il n'a été possible de voir des hématies normales. L'anisocytose et la poikilocytose constantes et très marquées donnent à la lame un aspect caractéristique avec son polymorphisme extrême. De nombreuses formes d'hématies s'étalent sur les frottis, depuis les grandes hématies pâles, souvent annulaires, quelquefois plus ou moins ovalaires, des globules plus petits de morphologie de forme très variable : allongée, ovalaire, lobée, en poire, en virgule, jusqu'aux très petits érythrocytes de formes extrêmement variées, à contours irréguliers, déchiquetés, plus ou moins anguleux, ayant l'aspect de débris et revêtant chacun une forme distincte de celle des voisins.

La coloration est aussi très différente d'une hématie à l'autre : certaines sont pâles avec quelquefois une zone périphérique sombre et une plage claire centrale.

On a trouvé quelques hématies en cible.

La falciformation recherchée à plusieurs reprises n'a pas été mise en évidence.

L'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine initialement de 40 % a baissé progressivement jusqu'au taux de 17 %.

L'étude qualitative des hémoglobines (laboratoire du Professeur Roche, Collège de France) répétée à deux reprises a

montré un taux d'hémoglobines foetales variant de 62 à 68 %
(au lieu de 5 à 10 % normalement).

La valeur globulaire oscille entre les chiffres
extrêmes de 0,86 (1,7 exceptionnellement lors d'un examen) à
0,43.

La charge moyenne en hémoglobine par hématie se
situe aux environs de 23.

La concentration moyenne en hémoglobine par hématie
est de 33.

Mesures globulaires

L'épaisseur moyenne des hématies est impossible à
mesurer.

Le diamètre moyen des hématies est de $8 \mu 25$ avec
des valeurs extrêmes de 10μ et de $6 \mu 5$.

Le volume moyen est de $70 \mu^3$.

2) La moelle osseuse

Le myelogramme a été répété plusieurs fois et son
résultat s'écartait peu des chiffres suivants :

Granulocytes 30 %	(	myéloblastes 0,5
	(	promyélocytes 1,5
	(	myélocytes 8,5
	(	méta myélocytes 7
	(	poly 12,5

Lymphocytes 11 %

Plasmocytes 0,5 %

Série rouge 59,5 %	{	Proerythroblastes 1,5
	{	Erythroblastes basophiles 18
	{	polychromatophiles 28
	{	orthochromatophiles 12

3) Etude des facteurs hémolytiques et
immuno-hématologique -

(Dr. Dausset, centre national de trans -
fusion sanguine).

Résistance osmotique :

Hémolyse initiale : 5.0

Hémolyse totale : 2.0

Test à l'acide négatif

Test de Crosby négatif

Test de Coombs

{ direct négatif
{ indirect négatif

Test d'auto-agglutination en plasma-albumine négatif

Test d'auto-agglutini ou des hématies trypsinisées négatif.

Groupe sanguin O Rh +

4) Pigments hématiques

Bilirubine directe = 0

Bilirubine indirecte de 9 mg,7 % à 20 milligrammes selon le dosage (dans ce dernier cas la réaction qualitative apparue après 30" est nette après 5').

Hémoglobine plasmatique 1 mg,5 %

Hémoglobine urinaire 0

Urobiline urinaire 0

Hémosiderinurie 0

Urobilinogène foecal 200 mg/24 h.

B) Examens permettant un bilan viscéral

1) La fonction hépatique

Les examens pratiqués à 17 mois ont montré :

Thymol 1,5 (échelle de Mestrezat) donc normal

Cholestérol total 1,5

Cholestérol estérifié 1

$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}} = 0,60$

Prothrombine, proconvertine = déficit très modéré

Sels et pigments biliaires urinaires = 0

Stercobiline dans les selles = 0

Devant l'augmentation progressive du volume du foie on fait une seconde exploration de la fonction hépatique 10 mois plus tard à l'âge de 29 mois.

Cholémie : 50 milligrammes/litre

Cholalémie : < 8 mg.

$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = 0,51$

Protides totaux 73,70

Etude électrophorétique des protéides sériques :

Albumines = 43 % α_1 = 4 % α_2 = 11% β = 11% γ 31%

Réaction de Gros 2,05

Thymol normal

Red colloïdal test +

Prothrombine (temps de Quick) 100 %

Prothrombine , proconvertine proaccellerine normales.

2) La fonction digestive

Tubage gastrique - 1 cm³ 5 de liquide

Acide libre = 0

Acidité totale = 1 g %

Etude de la digestion pancréatique -

Recherche de trypsine dans les selles ++

Recherche des graisses neutres " ++

Recherche des acides gras et savons " ++

3) Les constantes sanguines

Urée 0,15

Phosphore 50 mg/l

Calcium 92 mg/l.

Réactions sérologiques de la syphilis négatives

- Fer sérique 180 γ %

Capacité virtuelle de fixation 100

Capacité totale de fixation 280

$$\frac{\text{Fer sérique}}{\text{capacité totale}} = 0,65$$

Vitesse de sédimentation 20,40,160 en dehors des périodes d'infection.

4) Bilan neurologique

Fond d'oeil, normal à plusieurs reprises.

Les radiographies du crâne sont négatives du point de vue cérébral.

L'électroencéphalogramme contrôlé à 2 reprises (18 et 24 mois) a toujours été normal.

C) Le squelette

L'exploration radiologique du squelette a montré :

Le crâne étudié à plusieurs reprises n'a pas décelé d'altérations notables jusqu'à l'âge de 27 mois. On a alors constaté la présence de modifications du périoste de la voûte avec existence d'un aspect légèrement floconneux de la corticale externe et apparition d'images dites en "poils de brosse", visibles de face et de profil sur les 2 pariétaux, surtout au niveau des bosses pariétales.

Les membres

Au niveau des membres supérieurs on voit sur les clichés des images de raréfaction osseuse avec un aspect réticulé de l'os aux extrémités des os longs. Au niveau des métacarpiens et des phalanges cet aspect réticulé est plus accentué et des aggrandissements ont montré la minceur des corticales, la grossièreté de la trame spongieuse et des trous nourriciers.

Aux membres inférieurs le même aspect est retrouvé, prédominant sur les extrémités inférieures des fémurs déformés en palette et dont la trame spongieuse est devenue progressivement très visible en cours d'évolution. Des stries scalariformes ont été observées sur les os longs au début mais elles ont disparu sur les radiographies du 27ème mois.

Rachis pas de lésions osseuses évidentes.

Thorax - Les radios répétées du thorax ont toujours montré des côtes d'aspect normal. (par contre on voit sur les clichés thoraciques un flou hilair bilatéral plus ou moins accentué et une ombre cardiaque un peu large, augmentée dans tous ses diamètres, atteignant presque à gauche le rebord costal).

Les radiographies n'ont jamais montré de signes de rachitisme et l'âge osseux s'est toujours révélé strictement normal pour l'âge de l'enfant.

III. - Le traitement -

Seules des transfusions sanguines ont réussi à relever passagèrement le taux des hématies. L'enfant a reçu 6 transfusions de 50 g. en Novembre 1953 qui ont remonté la formule sanguine de 1.550.000 à 3.300.000 et 3 transfusions de 120 cm³ en Décembre 1953 qui ont réussi à maintenir le taux des globules rouges à 2.800.000. On lui injecte encore 2 fois 120 g. de sang en Mars 1954 .

En résumé chez un enfant né à Paris de parents Nord-Africain et suivi de l'âge de 17 mois à celui de 29 mois on a observé un syndrome hémolytique caractérisé par l'association d'un ictère, d'une anémie, d'une splénomégalie importante et de stigmates biologiques tels que l'augmentation de la résistance globulaire, l'augmentation du taux des hémoglobines foetales, des modifications morphologiques profondes des hématies évoquant le diagnostic de thalassémie majeure.

Complément indispensable de ce diagnostic les signes osseux spécifiques ne sont apparus qu'à l'âge de 27 mois.

x

x x

Observation n°2

DaNadjia

Soeur de Farouk, elle est née à terme le 15.5.53 pesant 2 K.800 à la suite d'un accouchement sans incidents, naissance tout à fait normale. Elle est nourrie au sein, sa croissance pondérale régulièrement suivie dans un dispensaire est satisfaisante.

Elle est examinée systématiquement à l'âge de 1 mois en raison de la maladie de son frère. Elle pèse alors 3 K.150. A ce moment l'état de nutrition est satisfaisant, la peau est légèrement pâle mais il n'existe pas d'ictère, les conjonctives sont normales, aucune anomalie morphologique du visage ou du crâne ne sont à noter.

La rate est à peine palpable à bout de doigt et ne semble pas augmentée de volume.

Le reste de l'examen viscéral est entièrement négatif.

Du point de vue hématologique on n'a pu faire à cette date qu'une numération et formule sanguine. En voici les résultats :

Hématies 4.350.000

Hémoglobine 81 %

Leucocytes 7.500

Polynucléaires neutrophiles 23

Eosinophiles 4

Basophiles 1

Lymphocytes 65

Monocytes 7

Déjà on note sur la lame des anomalies des hématies : l'anisocytose et la poikilocytose sont assez marquées. Peu d'hématies ont une forme normale, la morphologie, très variée donne à l'ensemble de la lame un aspect rappelant celui de l'hémogramme de son frère.

Elle est revue le 5.9.53 à l'âge de 3 mois et 20 jours. Elle pèse 5 K.200, mesure 57 cm.5. L'état nutritionnel est resté satisfaisant, l'aspect général est bon mais il existe une pâleur généralisée des téguments, des lèvres et les conjonctives sont peu colorées. Cette pâleur prend une teinte légèrement jaunâtre sur le visage.

La rate est devenue nettement perceptible à la palpation, son volume est environ le double de celui qu'il était à l'examen précédent. Elle est de consistance ferme.

Le foie paraît à peu près normal il déborde le rebord costal de un travers de doigt.

Le crâne, la morphologie du visage sont cliniquement normaux.

On répète la numération et la formule sanguine et on voit apparaître une anémie normochrome avec erythroblastose

Hématies 2.400.000

Hémoglobine 45 % soit une valeur globulaire
0,93

Leucocytes 16.400

Polynucléaires neutrophiles 4

eosinophiles 4

basophiles 2

lymphocytes 58

Erythroblastes 24 %

L'anisocytose et la poikilocytose ont considérablement augmenté s'accompagnant d'anisochromie. Bien qu'on ne retrouve pas de cellules en cible la lame ressemble de plus en plus à celle de Farouk avec son polymorphisme extrême.

Un dosage d'hémoglobines foetales est pratiqué à l'âge de 6 mois et révèle un taux très élevé : 82 % (Laboratoire du Professeur Roche, Collège de France).

Le 6.I.54 à l'âge de 7 mois l'enfant est hospitalisé aux Enfants Assistés à l'occasion d'une otite. Elle pèse 6 K., mesure 0 m,64.

Il existe un subictère net, généralisé, mêlé de pâleur. Il s'accroît les 2 premiers jours de l'hospitalisation s'accompagnant d'une légère hypercoloration des selles.

L'enfant ressemble beaucoup à son frère, le périmètre crânien est de 44 cm, il existe une ensellure nasale nette, il n'y a pas d'hypertaylorisme, les pommettes sont très légèrement saillantes, le maxillaire supérieur n'est pas anormal, le faciès n'est pas mongoloïde, il n'y a pas de sillon antéro-postérieur, la fontanelle est en train de se fermer.

L'abdomen est un peu volumineux sans circulation collatérale.

La rate est toujours modérément hypertrophiée.

Le foie est de volume normal.

L'examen neurologique est négatif, le développement psycho-moteur est satisfaisant.

Le reste de l'examen ne montre rien d'anormal.

Pendant tout son séjour l'enfant garde un bon état de nutrition, la courbe de poids reste satisfaisante sauf quelques perturbations durant la phase infectieuse (l'état de son cavum indique une adénoïdectomie qui s'est effectuée avec succès, sans incidents).

1) Examens paracliniques plus complets

1°) Hématologie (Dr. Dausset, Centre National de Transfusion Sanguine).

Hématies : Hématies 3.350.000

Hémoglobine 6.70 g soit 45 %

Valeur globulaire 0,67

Charge moyenne en hémoglobine par hématie 20

Concentration moyenne en hémoglobine par
hématie 27

Leucocytes :

Leucocytes 11.400

polynucléaires neutrophiles 25

eosinophiles 8

Lymphocytes 6

Monocytes 1

Normoblastes 8

Morphologie des hématies

Diamètre moyen 6,5 à 7,5

épaisseur moyenne 1,6

Volume moyen 75

Rouleaux : courts, déformés

Forte anisocytose

Les globules sont plats et déformés

Il existe des fragmentocytes

Réticulocytose 4 à 5 %.

Etude des facteurs hémolytiques :

Résistance osmotique très étalée :

Hémolyse initiale 5,2

Hémolyse totale 2,4

Résistance mécanique après agitation dans des
conditions standard : normale (15,3).

Test à l'acide = 0

Test de Crosby = 0

Test de Coombs direct négatif

Auto agglutination en plasma albumine négatif

Auto agglutination des hématies trypsinisées
négatif

Test de Coombs indirect négatif

Iso agglutination des hématies trypsinisées
négatif
panagglutinines froides complètes normales
(+ 1/4)

Para thrombocyto agglutinines négatif

2°) Médullogramme

Granulocytes 18 %	(	promyelocytes 0,5
	(	myélocytes 4
	(	Métamyélocytes 8
	(	Polynucléaires 5
	(	poly eosino 1

Lymphoblastes 2

Lymphocytes 30

Série Rouge 49 %	(	Proerythroblastes 3
	(	Erythroblastes basophiles 13
	(	Acidophiles 18
	(	polychromatophiles 15

3°) Pigments hématiques

Il n'y a ni selles, ni pigments biliaires dans les urines.

Dosage de bilirubine :

Epreuves qualitatives normales

Quantitatives 20 mg %.

II) Le squelette

Il n'y a pas de signes de rachitisme, l'âge osseux est normal.

La morphologie crânienne est normale, le périoste ne montre aucune lésion, aucune irrégularité, le massif facial est normal.

Au niveau des os longs, il existe une décalcification discrète, diffuse. L'extrémité inférieure des fémurs paraît légèrement élargie en palette. On ne trouve pas de stries scalariformes. L'extrémité inférieure du fémur a un aspect réticulé.

En résumé chez cette enfant soeur du précédent atteint d'une maladie de Cooley typique, qu'on a suivi systématiquement, on a vu s'installer progressivement une anémie hypochrome s'accompagnant de deux caractères hématologiques fondamentaux, l'étalement de la résistance globulaire et le taux considérable des hémoglobines foetales recherchées après l'âge de 6 mois. Les signes cliniques restent extrêmement discrets mais l'enfant n'a été suivie que jusqu'à l'âge de 7 mois. Ces stigmates et la notion familiale, font porter le diagnostic de thalassémie.

x

x x

L'ENQUETE FAMILIALE

-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons examiné successivement :

Le père Saïd Da ... âgé de 38 ans.

Il est suivi régulièrement à l'hôpital Boucicaud pour une ϵ traitée très régulièrement depuis plusieurs années, ϵ dont la date de début est impossible à préciser.

Il est en bonne santé. Il ne présente aucune anomalie morphologique. Le faciès est normal sans hypertaylorisme sans ensellure nasale, les pommettes ne sont pas très saillantes. On ne note pas de modifications de la forme du crâne.

L'examen clinique montre un foie et une rate normaux.

Le bilan hématologique (pratiqué au Centre de Transfusion sanguine, Laboratoire du Dr. Dausset) montre :

Groupe Sanguin : O Rh+

Hématies 5.500.000

Hématocrite 45

Morphologie des hématies :

Diamètre moyen : 6 à 8 μ

épaisseur : moyenne 2

Volume : moyen 81-91

Rouleaux : très réguliers

Forme : normale.

Réticulocytes 1 %

Absence de falciformisation.

L'hémoglobine

Hb 14 g,85 soit 99 %

Valeur globulaire 0,9

Charge moyenne en hémoglobine par hématie 27

Concentration moyenne de l'hémoglobine 30

Etude des facteurs hémolytiques

Résistance osmotique initiale 4,6

" " totale 3

Résistance mécanique (en milligramme d'hémoglobine après agitation dans des conditions standard 15,4

Test à l'acide 0

Test de Crosby 0

Etude Immuno hématologique :

Tests erythrocytaires

Combs direct négatif

Auto-agglutination en plasma albumine : négatif

Auto-agglutination des hématies trypsinisées :
négatif.

Tests sériques

Coombs indirect négatif

Iso agglutination des hématies trypsinisées :
négatif.

Le reste de l'examen hématologique :

Leucocytes 9.200

Polynucléaires neutrophiles 63

Eosinophiles 1

Basophiles 0

Lymphocytes 31

Monocytes 5

L'étude des hémoglobines (collège de France, Laboratoire du Professeur Roche) montre un taux d'hémoglobine foetal à 7 %. Cependant l'étude qualitative des hémoglobines montre une fraction α_2 supérieur à la fraction α_1 .

La mère âgée de 31 ans.

Serait cousine germaine du père.

Elle n'a jamais présenté de spécificité.

Elle est en bonne santé, de type berbère elle ne présente aucune modification du faciès, et en particulier pas d'aspect asiatique, pas d'ensellure nasale; les pommettes à peine saillantes correspondent au type racial, il n'existe à l'examen clinique aucune anomalie squelettique apparente. Le foie et la rate sont normaux.

Le bilan hématologique (Centre National de Transfusion Sanguine, Laboratoire du Dr. Dausset) montre :

Groupe sanguin A Rh+

Hématies : Hématies 5.000.000

Hématocrite 40

Morphologie des hématies :

Diamètre moyen 6 à 7,5

Epaisseur moyenne 1,8

Volume moyen 2

Rouleaux un peu courts

Forme : normale.

Réticulocytes 1 %

Absence de falciformisation.

Hémoglobine

Hémoglobine 14,85 g soit 94 %

Valeur globulaire 0,94

Charge moyenne en hémoglobine par hématie 28,5

Concentration moyenne en hémoglobine 33

Etude des facteurs hémolytiques

Résistance osmotique : début de l'hémolyse 4,8
hémolyse totale 2,8

Résistance mécanique après agitation dans des
conditions standard 15,3

Test à l'acide 0

Test de Crosby 0

Etude Immo hématologique

Tests erythrocytaires

Coombs direct négatif

Auto-agglutination en plasma albumine
négatif

Auto-agglutination des hématies trypsinisées
négatif

Tests sériques

Coombs indirect négatif

Iso-agglutination des hématies trypsinisées
négatif.

Le reste de l'examen hématologique

Leucocytes 6.800

Polynucléaires neutrophiles 47
eosinophiles 6
Basophiles 1

Lymphocytes 40

Monocytes 5

Plasmocytes 1

L'étude des hémoglobines :

Taux d'hémoglobine foetal 5 %

Hémoglobines qualitativement et quantitativement normales.

La fratrie comportait encore 2 enfants jumeaux décédés : l'un à l'âge de 16 jours et l'autre mort né.

La recherche du reste de la famille nous a permis d'explorer les sujets suivants :

1) L'oncle paternel -

Cliniquement il ne présente aucune modification du faciès, aucune anomalie décelable.

Du point de vue hématologique seule une étude des hémoglobines a été faite. Elle montre :

- Un taux d'hémoglobine foetal de 4 %
- Une fraction a_1 supérieure à la fraction a_2 .

2) Ses enfants :

Mohamed - Examiné à l'âge de 7 ans, au cours d'une hospitalisation à Claude-Bernard.

L'examen clinique est négatif, il ne montre aucune anomalie morphologique.

Le bilan hématologique comporte :

Une formule sanguine qui s'est révélée normale.

L'étude des hémoglobines :

Taux d'hémoglobine foetale normal 5 %.

Halima - fillette examinée à l'âge de 2 ans pendant une hospitalisation à Claude Bernard pour varicelle.

On ne retrouve aucun caractère morphologique particulier, pas d'anomalie squelettique. L'examen clinique permet de mettre en évidence une rate légèrement hypertrophiée, facilement palpable, de consistance normale. Le foie est normal.

Le bilan hématologique comprend :

- Une formule sanguine :

Hématies 4.360.000

Leucocytes 7.400

Polynucléaires neutrophiles 37 %

eosinophiles 5 %

Lymphocytes 50 %

Monocytes 8 %

- Un dosage des hémoglobines foetales : taux = 8 %.

- Une étude de la résistance osmotique :

Hémolyse initiale 4,6

Hémolyse totale 3,2

3) Un oncle maternel - Saïd A ...

L'examen clinique rapide est négatif.

L'examen hématologique comporte un dosage des hémoglobines qui est normal.

Les autres membres de la famille n'ont pu être examinés. On ne peut retenir sans restriction la notion très vague, fournie par l'interrogatoire de l'existence de quelques anomalies dans la famille maternelle encore en Afrique. En effet une grand mère, une tante et 3 cousins seraient peut être porteurs d'ictère mais cette notion reste très imprécise.

Nous reproduisons ci-contre les résultats de cette enquête familiale sur un tableau.

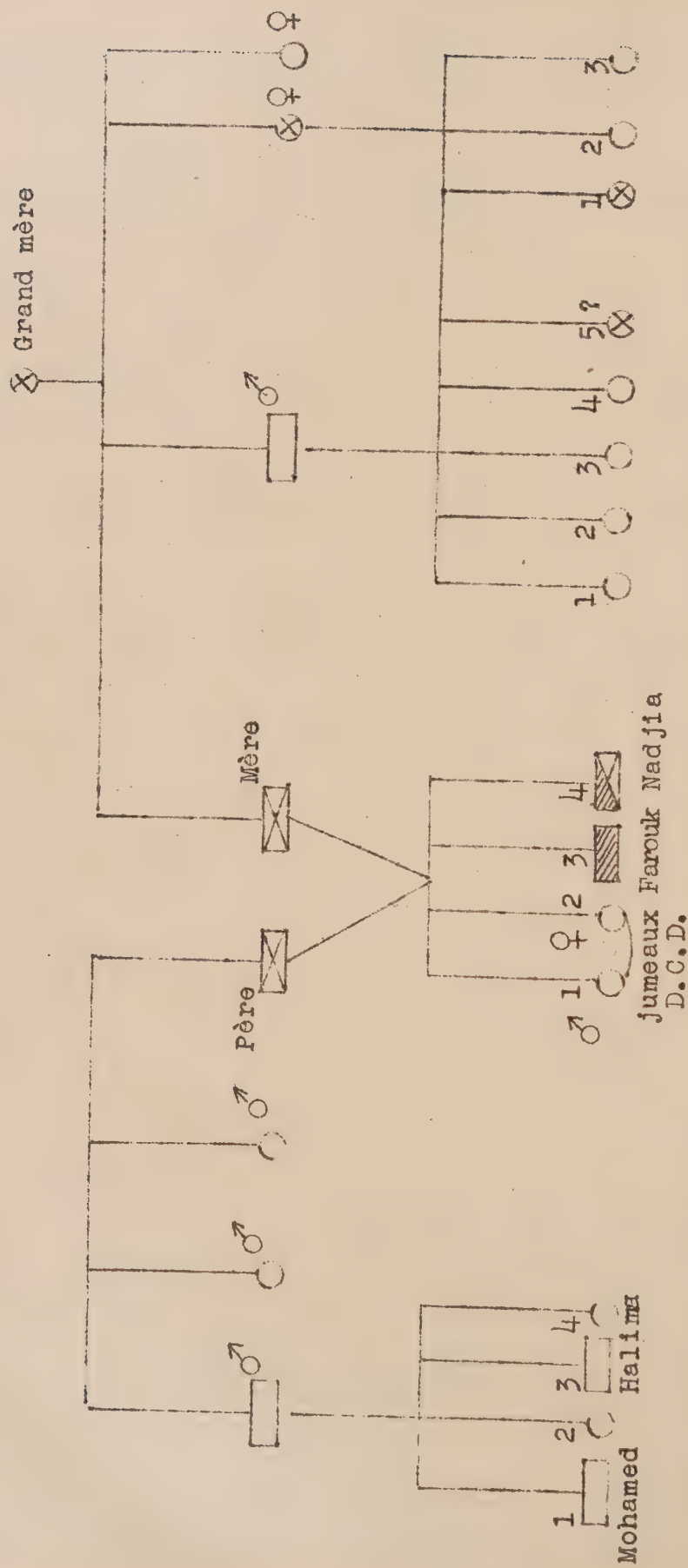
En résumé cette enquête familiale ne permet de retrouver que 2 stigmates de thalassémie :

- 1°) Chez la mère une augmentation légère de la résistance globulaire.
- 2°) Chez le père l'étude qualitative des hémoglobines montre une fraction a_2 supérieure à a_1 .

On ne trouve aucuns stigmates chez les autres membres de la famille qu'il a été possible d'explorer.

x

x x



Sujet examiné sain

Sujet examiné porteur de maladie de Cooley

☒ Sujet examiné porteur de thalassémie apparente (majeure ou mineure ?)

☒ Sujet examiné porteur d'anomalie constatée même légère

Sujet non examiné réputé sain

⊗ Sujet non examiné qui serait porteur d'une anomalie (Subictère).

Quand au type de la courbe thermique, presque toujours un peu élevée même entre les périodes d'infection, il est assez habituel chez ces malades.

Le coeur, normal au premier examen s'est légèrement hypertrophié, un souffle systolique s'est fait entendre et s'est exagéré, témoignant une fois de plus de la fréquence des souffles cardiaques dans la thalassémie majeure. Dans certains cas les troubles cardiaques peuvent réaliser une véritable complication de la maladie, avec même, des signes de défaillance que nous n'avons pas trouvé ici. Les auteurs Italiens (Léone Antonietta) ont récemment insisté sur la valeur pathogénique de ces altérations cardiaques, la cardiopathie serait contemporaine des autres manifestations du processus pathologique et le résultat d'une anomalie mésenchymateuse primitive et généralisée (ils s'appuient sur des arguments anatomo - pathologiques).

L'âge d'apparition des manifestations morbides (en général le début est signalé entre quelques mois et 8 ou 9 ans) l'évolution chronique progressive, font de notre cas (Farouk) une de ces formes grave (apparition des symptômes avant 2 ans) léthale en quelques années mais éliminant la forme suraigue qui atteint le très jeune nourrisson et progresse avec une grande rapidité, entraînant la mort en quelques mois.

Chez la petite soeur les signes cliniques sont frustes. Cependant la pâleur avec un léger subictère, la splénomégalie discrète apparues pendant le premier trimestre de la vie alors que seules les modifications erythrocytaires, recherchées systématiquement, existaient à l'âge de un mois, permettant de reconnaître la maladie qui progresse indiscutablement.

S'ajoutant à la clinique, les examens complémentaires sont indispensables au diagnostic.

Nous éliminerons très vite le dosage des constantes sanguines avant de passer au bilan hématologique.

Elles sont pratiquement normales sauf une augmentation de la bilirubine indirecte sur laquelle nous ne reviendrons pas et une élévation modérée du taux du Fe sérique qui permet d'éliminer une banale anémie ferriprive. On ne retrouve pas l'annulation de la capacité virtuelle de fixation du Fe signalée par Smith, Sisson et Ford, et par Shapira.

La vitesse de sédimentation est accélérée même dans une des rares périodes où notre malade n'était pas infecté. Parinelle étudie cette augmentation de la vitesse de sédimentation et dans une série de 15 enfants trouve toujours une accélération de la V.S. parallèle à l'intensité de l'anémie et à l'augmentation des érythroblastes dans le sang circulant.

Les examens hématologiques révèlent l'ensemble des manifestations sanguines de la tare.

Les formules des numérations sanguines et médullaires sont déjà très significatives.

L'anémie encore modérée chez la petite fille est toujours très importante chez son frère dont le chiffre des hématies est toujours très bas, difficilement stabilisé par les transfusions. (nos chiffres sont comparables à ceux de très nombreuses observations mais inférieurs à ceux de certaines autres qui oscillent autour de 3.000.000, maximum que nous n'avons trouvé qu'une fois au cours d'une année d'observation). L'hypochromie manifeste, avec une baisse de la valeur globulaire, une diminution de la charge moyenne et de la concentration moyenne en hémoglobine par hématie, est variable d'un examen à l'autre et inégale chez les 2 enfants. Elle ne présente aucune particularité.

Autre signe pathognomonique l'érythroblastose atteint dans l'une et l'autre de nos observations des taux de 20 à 30 %. Cette érythroblastose est citée dès les premiers travaux de Cooley qui y attachait une telle importance qu'il baptisa la maladie qui porte son nom "anémie érythroblastique". Les réticulocytes eux aussi sont présents (Smith en compte en général 2 à 8 %).

L'étude de la morphologie des hématies est absolument pathognomoniques et le polymorphisme intense de nos lames est très différent de l'anisocytose qu'on peut retrouver dans d'autres anémies. Les déformations globulaires sur les frottis de sang des enfants Daa... sont très exagérées. Elle le sont toujours autant dans la maladie, tellement que Frendenberg et Esser les ont qualifiées d' "absurdes". Cooley, Blacfan, Diamora, Caminopetros ont insisté sur l'anisocytose extrême des hématies de leurs malades dans le sang desquels ils ont fréquemment découvert des macrocytes, macrocytes qui ont été retrouvés par plusieurs autres auteurs italiens (Patrassi, Paglioni, Quattrin, Cassano et Benedetti). Les hématies de nos deux sujets ont une taille extrêmement variable avec une très nette prédominance des microcytes. Cette microcytose a été décrite par DI Guglielmo, Frontali, Rasi, Angelini et bien d'autres qui l'ont mise en évidence par des mesures globulaires.

Le diamètre des hématies (5,5 à 7,7 μ pour Frontali et Rasi) est en général bien au dessous de la normale. Nos chiffres sont du même ordre de grandeur (plutôt inférieurs même) mais beaucoup moins excessifs que ceux cités par Zevacco

(3 à 5 μ). Cette microcythémie constante se différencie de celle de la maladie de Minkowski-Chauffard par une diminution de l'épaisseur globulaire, c'est la platicytose (Sturgis, Cazal, Marmont, Bianchi, etc...). Chez nos malades l'épaisseur globulaire est nettement diminuée : 1 μ 6 au lieu de 2 μ chez Nadja, impossible à mesurer chez Farouk tant la forme des globules est variable, mais cet aplatissement se traduit par l'existence de rouleaux courts et déformés. La mesure du volume globulaire donne des chiffres bas comparables à ceux relevés par l'école de Padoue (69 à 82 μ 3) alors que certains américains ont trouvé des chiffres encore inférieurs (50 à 60 μ 3).

Les déformations erythrocytaires sur lesquelles nous avons insisté dans notre description sont soulignées dans la plupart des travaux relatifs à l'anémie de Cooley. Smith et Wintrobe ont d'ailleurs montré que l'intensité de ces altérations globulaires n'est pas toujours proportionnelle à l'intensité de la maladie. Les lames de nos malades nous ont avec leurs anomalies tinctoriales les 3 types de cellules décrites par Smith, Sturgis, Damashek, Cazal. D'abord nous voyons de grandes cellules hypochromes mais sans trouver sur les frottis les images de platicytes repliées ou en voie de fragmentation si bien décrites par Cazal (notons qu'il observait également les hématies vivantes entre lame et lamelle). En second lieu les cellules arrondies ou ovalaires les annulo-cytes, les cellules en cibles, "target-cell" de Damashek, qu'on a souvent voulu incriminer (Damashek et Wintrobe) dans la pathogénie de l'hypersensibilité aux solutions hypotoniques. Ces cellules sont très fréquentes dans l'anémie de Cooley bien que Smith, Valentine et Neel, Cazal aient montré qu'elles pouvaient se retrouver en l'absence de thalassémie (ictère par rétention, certaines cirrhoses, autres anémies). Valentine et Neel ont montré leur absence chez quelques sujets indiscutablement atteints d'anémie méditerranéenne alors que d'autres auteurs les retrouvent toujours (Concl. Mallarmée) dans les formes majeures et souvent (1 fois sur 2 pour Smith) dans les formes mineures. Nous n'avons pas pu mettre ces cellules en évidence dans le sang de la petite fille. Enfin les petits microcytes et les macrocytes décrits par Cooley lui-même, ces schyzocytes sur lesquels insistent Cazal, Marmont et Bianchi sont très nombreux sur nos lames.

La leucocytose, fait absolument classique reste constamment un peu élevée (bien que nous soyons loin du cas exceptionnel de Di Guglielmo qui trouve 116.000 leucocytes/mm³). Les quelques myelocytes et métamyelocytes rencontrés restent dans les limites de la normale.

Le myelogramme montre à son tour les perturbations caractéristiques : une erythroblastose très importante. Les cellules de la lignée rouge forment la moitié des éléments sanguins de la moelle chez Nadja, 60 % chez Farouk. Cependant si le chiffre du rapport erythro-leucocytaire de nos malades est assez courant dans de nombreuses thalassémies, ce rapport peut être beaucoup plus perturbé (l'ensemble des éléments erythrocytaires ayant pu atteindre jusqu'à 15 fois leur taux normal).

Astaldi, Valentino, Frontali accordent une grande importance aux modifications des pourcentages partiels des différents éléments avec une augmentation relative du taux des cellules jeunes basophiles, à la présence d'une anisocytose médullaire, aux modifications des figures kinétiques. Nous n'avons pas étudié ce dernier point. En ce qui concerne les 2 premiers nous n'avons rien trouvé de significatif.

L'étude de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques apporte un des éléments du syndrome thalassémique connu depuis les travaux de Rietti et Greppi. Les hématies de nos enfants sont hyperrésistantes aux solutions hypotoniques. Il faut signaler cependant que si l'abaissement du seuil d'hémolyse total est important ici il est parfois encore plus net dans certaines observations. On cite quelques cas où on retrouve encore des hématies non hémolysées à des concentrations salines de 1,7 % et même dans certaines formes sévères l'hémolyse n'a été totale que dans l'eau distillée.

L'étude des tests d'agglutination ne présentent aucune anomalie, les tests de Coombs directs en particulier sont négatifs permettant l'anémie hémolytique acquise, une maladie hémolytique néo-natale.

En résumé nous avons retrouvé chez Farouk les symptômes cliniques et hématologiques qui caractérisent la maladie de Cooley avec une anémie particulièrement intense, des modifications médullaires notables mais relativement plus modérées. Chez Nadja nous avons constaté des stigmates cliniques très discrets mais des modifications sanguines déjà pathognomoniques mais sans cellules en cible.

Il nous reste à analyser les différents types d'hémoglobine de nos malades, à rechercher les signes osseux, à faire une enquête génétique. Nous leur consacrerons un chapitre spécial.

ETUDE DES HEMOGLOBINES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'existence de plusieurs hémoglobines dans le sang de l'homme est actuellement bien démontrée, ces hémoglobines différant entre elles par des variations de leur support protéique la globine. Divers procédés permettent d'individualiser ces hémoglobines. Parmi les plus fréquemment utilisés citons l'étude de leur cristallisation, de leur vitesse d'étalement en film sur mélange tampon, de la chromatographie sur papier, la dénaturation alcaline, la solubilité dans divers milieux, l'étude des spectres d'absorption des dérivés oxygénés et oxycarbonés.

Le mélange de ces hémoglobines n'existe pas dans les mêmes proportions chez l'adulte et le fœtus. On peut classer les différentes hémoglobines en deux portions, correspondant aux pigments sanguins normaux de l'adulte : Les hémoglobines de type adulte (O_1 a_1 a_2 ; cette dernière fraction peut se subdivisée en fractions a'_2 et a''_2 , a''_2 étant quelquefois difficile à individualiser de f_1) et les hémoglobines de type fœtal (f_1 , f_2 , f_3) résistantes à la dénaturation alcaline chez le fœtus à partir du 4^{ème} mois le taux d'hémoglobine adultes atteint environ 6 % de l'ensemble des hémoglobines. A la naissance le mélange comporte environ 80 % d'hémoglobines fœtales et 20 % d'hémoglobines de type adulte. Puis les hémoglobines fœtales sont progressivement remplacées par les hémoglobines adultes. Les dernières augmentent aux dépends des précédentes pour atteindre 50 % à 2 mois, 70 à 80 % à 4 mois (période où tous les globules rouges présents lors de la naissance ont été éliminés). Vers le 7^{ème} mois le taux d'hémoglobine adulte est de l'ordre de 86 %. Les hémoglobines fœtales ne dépassent pas chez l'adulte 5 à 15 %.

La présence d'hémoglobines fœtales dans le sang des thalassémiques a été mise en évidence la première fois par Vacchio, puis Liquori, puis retrouvée par de nombreux auteurs. Les Italiens (Astaldi et Tolentino) insistent sur la valeur de ces modifications de l'hémoglobinogénèse. Ils font de la présence d'hémoglobines fœtales à un taux élevé un élément indispensable au diagnostic de thalassémie majeure au même titre que les signes cliniques ou hématologiques. Les observateurs italiens trouvent dans le sang de leur malades des chiffres d'hémoglobine alcalino-résistante variant de 40 à 60 %.

Des études plus précises dans le sang de 5 enfants atteints d'anémie de Cooley typique ont montré des hémoglobines possédant tous les caractères de celles du fœtus et atteignant des taux aux environs de 50 %. Vecchio, dans une étude plus récente, trouve dans les formes mineures un taux d'hémoglobine fœtale entre 2 et 27 %, chez les thalassémiques majeures un taux de 80 % chez un enfant de 3 ans et 50 % chez un autre de 20 mois et en cours de thérapeutique transfusionnelle. Cutillo et Romagnoli dans une étude de 18 cas trouvent des taux d'hémoglobines fœtales atteignant 78 % en moyenne. (Ces chiffres oscillent de 60 à 92 %). Rich a mesuré des taux très élevés : 98 % chez l'un de ses malades.

Le Professeur Roche utilisant les solubilités des différentes hémoglobines en présence de sels neutres à concentration croissante, étudie les hémoglobines dans le sang des malades d'origine Tunisienne et dans celui de leurs parents. Il trouve des taux d'hémoglobines fœtales variant de 68 à 96 % dans les formes majeures, de 15 à 40 % dans les formes mineures, des taux normaux dans les formes minimales. Il demande pour faire le diagnostic de thalassémie majeure un taux d'hémoglobine fœtal d'au moins 60 %. Les auteurs Marseillais par contre ont trouvé des taux moins importants dans 2 cas d'anémie de Cooley : Chez des enfants Corses : 60 % dans le sang du premier, mais seulement 35 % dans celui du second.

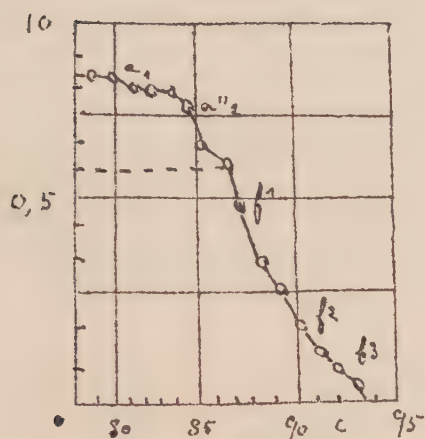
Enfin les différents chercheurs n'ont jamais pu mettre en évidence, dans le sang de ces malades, une hémoglobine pathologique anormale.

L'étude des hémoglobines de notre malade a été faite au laboratoire du Professeur Roche au Collège de France.

Le dosage des hémoglobines pratiqué à deux reprises dans le sang de Farouk à l'âge de 17 mois et de 2 ans a montré un pourcentage élevé d'hémoglobines fœtales, variant entre 62 et 68 %. Le sang de notre malade contenait alors la même proportion d'hémoglobines fœtales que celui d'un fœtus à terme. (Nous reproduisons ci-après le courbe de solubilité des hémoglobines de notre malade par le Professeur Roche). On retrouve les 3 fractions f_1 , f_2 , f_3 du groupe des hémoglobines fœtales.

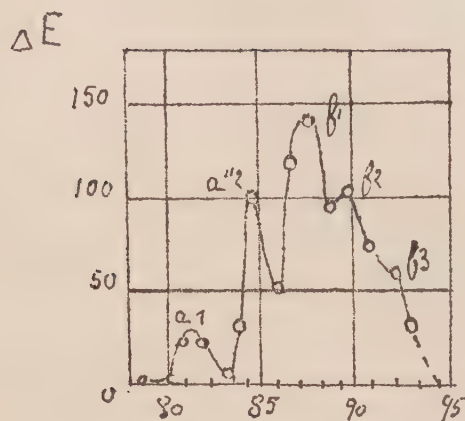
Les mêmes dosages ont été pratiqués dans le sang de la petite sœur de notre malade. Bien que l'enfant ait été suivie depuis l'âge de 1 mois nous avons attendu l'âge de 7 mois pour pratiquer ce dosage de façon à être sûr qu'il ne restait plus dans son sang d'hématies formées pendant la vie intra-utérine (et pouvant contenir de ce fait une forte

Farouk 1 an (R D A : 68 %
 (Groupe f 70 %



Courbe de solubilité :

La présence des fractions hémoglobiniques se manifeste par une série de points anguleux délimitant la zone d'insolubilisation.



Expression de la différentielle de la courbe de solubilité :

La présence des fractions hémoglobiniques se manifeste par une série de clochers délimitant la zone d'insolubilisation.

En abscisse, on porte la concentration pour cent en volume du mélange équimoléculaire 3,5 M de phosphate mono et dipotassique.

En ordonnée, - à gauche on porte la concentration de la solution en carboxyhémoglobine (exprimée en densité optique des solutions sous 1 cm d'épaisseur).

- à droite : la quantité relative de carboxyhémoglobine précipitée par l'augmentation d'une unité de concentration du mélange salin ($\Delta E / \Delta C$ et $C = 1$).

(Ces courbes ont été publiées dans la Revue d'Hématologie n°3, 1955).

proportion d'hémoglobines foetales, ce qui génèrait l'interprétation des résultats). On a trouvé dans le sang de l'enfant un taux d'hémoglobines foetales encore plus élevé que celui de son frère : 82 % de la production totale d'hémoglobine. C'est probablement un des taux les plus forts qui aient été relevés en France Métropolitaine. Aucune des fractions f n'y fait défaut.

Si on se rapporte aux travaux des auteurs Italiens et Américains, aux conclusions du Professeur Roche et de ses collaborateurs, le résultat de l'étude du sang de nos malades est tout à fait en faveur du diagnostic de maladie de Cooley et en est un élément important car ces taux d'hémoglobines foetales ne se voient dans aucune autre affection sanguine.

Par contre les dosages pratiqués chez les différents membres de la famille de ces deux enfants ont toujours montré un taux d'hémoglobines foetales normal. Mais ceci n'écarte nullement le diagnostic de thalassémie minime, les parents peuvent être porteurs de la tare même avec un mélange d'hémoglobines en proportion normale. Ces résultats sont tout à fait conformes à ceux des auteurs Italiens qui affirment que les hémoglobines des thalassémiques minimes doivent être considérées comme normales et à ceux des Américains et du Professeur Roche qui conclue (après l'étude de 23 thalassémiques appartenant à 7 familles Tunisiennes) :

- 1) Le pigment respiratoire des thalassémiques minimes ne se distingue pratiquement pas de celui des adultes normaux. Il renferme un mélange du type adulte (O, a_1, a'_2, a''_2) et en proportion très faibles des fractions du type foetal (f_1, f_2, f_3), le pourcentage de ces différentes fractions étant à peu près identiques à celui que l'on observe chez des sujets normaux.

Ce serait le cas des ascendants de nos malades.

- 2) Le taux des fractions du type foetal augmente notablement chez les thalassémiques mineurs (15 à 40 % dans les cas étudiés) et encore plus dans la maladie de Cooley.

C'est ce que nous retrouvons dans le sang des enfants Daa...

Cependant dans le sang de certains thalassémiques le Professeur Roche a trouvé une augmentation sensible de la

fraction a_2 . Soulignons à notre tour que chez le père de notre malade on a pu observer un taux anormalement élevé de la fraction a_2 par rapport à la fraction a_1 .

Quant au processus de biosynthèse des hémoglobines le Professeur Roche pense que l'anémie de Cooley comporte une inaptitude, plus ou moins marquée selon la forme à laquelle on a affaire, des centres hématopoïétiques à opérer la régression du mécanisme foetal de l'hémoglobino-génèse. Mais ce processus de synthèse serait indépendant de l'organe d'origine des hématies et de leur degré de maturation, les 2 pigments relevant de mécanismes protéogénétiques différents et ne se précédant certainement pas au cours de la maturation globulaire.

Le trouble d'hémoglobino-génèse propre à la thalassémie est lié à un facteur génétique et ne présente pas un taux progressif quand on passe d'une forme à l'autre de la maladie. Les troubles seraient liés à la formation de cellules sanguines métaboliquement anormales, des modifications minimales de la protéino-génèse retentiraient sur le caractère des hémoglobines et la structure fine de celles-ci exerceraient une influence sur l'état globulaire.

En ce qui concerne nos résultats nous pouvons conclure :

Pour l'ainé des enfants le dosage des hémoglobines foetales nous apporte un solide élément diagnostique et vient compléter l'ensemble des signes présentés par l'enfant.

Dans le cas de la petite soeur ces dosages deviennent particulièrement intéressants : alors que les signes cliniques sont extrêmement discrets et que seuls sont notables les signes hématologiques, le taux très anormalement élevé des hémoglobines foetales est ici un des principaux éléments diagnostiques.

Enfin du point de vue familial et génétique :

Le taux très élevé des portions f dans le sang de deux enfants de la même fratrie confirme le caractère familial des troubles. Le pourcentage très faible d'hémoglobine foetale dans le sang des géniteurs n'écarterait pas une thalassémie minime. Les anomalies des proportions entre les différentes fractions de la portion adulte des hémoglobines du sang du père sont semblables à certaines anomalies trouvées dans la thalassémie.

LE SQUELETTE

-:-:-:-:-

L'étude du squelette de notre malade nous a paru des plus intéressantes. Si l'examen clinique ostéologique a toujours été négatif l'étude de l'évolution des troubles que nous avons pu suivre grâce à des radiographies répétées a été extrêmement fructueuse. Elle nous a apporté des symptômes caractéristiques, elle nous a permis de saisir l'installation des désordres osseux.

Dès l'âge de 17 mois les premiers examens montraient quelques anomalies de type ostéoporotique, entre autres une diminution de la densité du squelette. Ces stigmates ont été décrits par Nicotian et Cooley mais ils n'ont rien en eux-mêmes de bien pathognomonique. Quant à l'élargissement du canal médullaire sur la précocité duquel Nataïna insiste, il existait chez Farouk, à la suite de la normale. Les clichés ultérieurs nous ont révélé un à un les signes dont la plupart des auteurs ont parlé. Finalement, à l'âge de 27 mois, un an après la première hospitalisation, 1 an 1/2 après la mise en place des premiers symptômes de la maladie, les modifications les plus caractéristiques, celles du crâne se sont développées à leur tour, elles apportaient une dernière confirmation au diagnostic de maladie de Cooley que nous avions déjà soupçonné. Cette apparition des signes crâniens, un certain temps après les premières manifestations cliniques est assez habituelle. Dordí et Frontali les signalent souvent un à 2 ans après la découverte de la maladie. Caffey constate que "les altérations" sont indistinctes au cours des premières années de la vie et ne deviennent beaucoup plus nettes qu'au fur et à mesure que l'âge avance". Toutefois si dans de nombreuses observations les désordres osseux sont décrits entre 2 et 8 ans il existe des cas où ils sont beaucoup plus précoces. Nous citerons, à titre d'exemple, une des premières descriptions de Th. Cooley où les modifications crâniennes typiques étaient déjà présentes à l'âge de 8 mois et une autre de Caffey où les anomalies squelettiques se voient à l'âge de 4 mois 1/2.

Chez notre malade les os longs ont été touchés les premiers, avant le crâne, par le phénomène pathologique. Ceci confirme les travaux de Caffey qui montrent que le processus s'étend des os longs vers la colonne vertébrale et le crâne. Le retentissement clinique n'est pas encore décelable, l'aspect un peu particulier du faciès de notre malade ne pouvant

guère être rapporté aux anomalies encore inexistantes du massif facial. La tare ne paraît pas encore avoir agi sur la croissance osseuse, les points d'ossification sont normaux. Caffey nous explique que "dans les formes graves" évoluant "depuis un certain temps" la croissance du squelette est retardée. On peut admettre que ce retard n'a pas encore eu le temps de se manifester dans le cas que nous étudions. Les manifestations fonctionnelles, les douleurs osseuses sont moins souvent rencontrées que les autres symptômes.

Nos constatations sont-elles comparables à celles des auteurs étrangers ? Sur les os longs nous trouvons presque toutes les modifications citées. Ce sont des décalcifications, (+) spongieuse, l'augmentation du canal médullaire, la minceur des corticales. Cooley et Caffey insistent sur l'intensité de ces symptômes au niveau des petits os, des métacarpiens et des métatarsiens. Caffey montre l'élargissement des épiphyses qui sont particulièrement touchées. Caffey, Crawford, Williamson et Strong voient des lignes transversales qui dessinent des stries scalariformes ou une mosaïque. Ces descriptions correspondent tout à fait à l'aspect présenté par le squelette de notre malade. Par contre il a été impossible de mettre en évidence les images sur lesquelles Caffey attire notre attention. Il n'y a pas de fémurs ou de métacarpiens rectangulaires, gonflés avec des bords presque convexes, pas de fines striations en barbe de plumes, perpendiculaires à l'os, qui réalisent pour Castagnari et Ortolani une autre image en poils de brosse. Les perforations irrégulières de la corticale de Pincherle et Scaglietti n'existent pas non plus.

Les os plats et les vertèbres sont strictement normaux. Nous avons recherché sans résultat au niveau du col de l'omoplate cette petite aire de raréfaction localisée que Castagnari présente comme un signe très précoce.

Au niveau du crâne les modifications classiques ont fait longtemps défaut. Nous savons que dans un certain nombre de cas elles n'apparaissent jamais (Caffey note leur absence dans un peu moins de 20 % des observations). Actuellement elles sont encore légères mais indiscutables. On ne trouve pas de modifications de la densité osseuse, pas de raréfaction de la diploë, ni d'aspects microaréolaire, (Ortolani et Castagnari) pas de saillies importantes de bosses frontales et pariétales donnant l'image en dos de chameau imaginée par Caminopétros, pas d'épaississement notable de la diploë, pas de condensation et d'hyperostose des os de la base, pas d'augmentation du volume des zygomatides ou des malaïtes, pas de pneumatisation ni de développement anormal des maxillaires sur lesquels Caffey insiste et auxquels avec Douli, il attribue l'aspect mongoloïde du visage de thalassémiques. Quelques manifestations sont

(+) une ostéoporose, des anomalies de la trame

pourtant très significatives dans notre observation bien qu'elles soient encore très localisées. La table externe est altérée, elle devient floue, inégale. Ces modifications sont visibles de face et de profil sur les pariétaux, surtout au niveau des bosses frontales qui vont certainement se développer. A ce niveau se dessinent de petites stries radiaires. Ce sont les classiques images en poils de brosse (Bati et Ravena), en épines crâniennes (Fanconi), en proc épïc (Castagnari). Ces altérations sont encore très discrètes (Caffey nous dit d'ailleurs qu'il n'y a pas de parallélisme entre leur intensité et la gravité de la maladie) mais, elles sont d'apparition récente. Il est probable qu'elles s'accroîtront comme les autres symptômes et que nous les retrouverons, de plus en plus nets sur les radiographies ultérieures, témoignant de l'évolutivité de la maladie.

De toutes façons ces signes crâniens enrichissent considérablement la symptomatologie osseuse. Si ces désordres squelettiques ne sont pas absolument pathognomoniques par eux mêmes (ils peuvent se retrouver, mais bien moins intenses dans les autres anémies hémolytiques hérédofamiliales) leur association à l'ensemble clinique et hématologique réalise un tableau absolument complet d'anémie de Cooley.

En conclusion nous voudrions insister, d'une part sur l'importance de ces anomalies osseuses, d'autre part sur l'apparition relativement tardive des modifications crâniennes. Cette observation démontre que dans une forme typique de la maladie l'absence d'ostéopathie crânienne évidente, n'est pas forcément définitive. Les troubles caractéristiques peuvent apparaître ou s'accroître par la suite. C'était le cas de notre malade. C'est peut être le cas de sa soeur. Cela pourrait être le cas de plusieurs autres malades, ces remarques étant d'autant plus valables que l'enfant est plus jeune.

x

x x

ETUDE GENETIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-

Elément indispensable au diagnostic, le bilan génétique va donner lieu à quelques incertitudes et seule l'étude approfondie du sang des parents qui décèle quelques anomalies discrètes, permettra de soupçonner chez eux la tare morbide.

L'examen clinique des différents membres de la famille, que nous avons pu joindre est absolument négatif, tant chez les ascendants directs que chez les parents plus éloignés : oncles, cousines. Nous n'avons pu pratiquer aucun examen radiologique chez ces sujets, aucun dosage de bilirubine.

Très intéressants, les examens sanguins ont montré :

- Chez le père de l'enfant une légère polyglobulie. Cette notion est classique; les auteurs Italiens et Américains ont trouvé très fréquemment une polyglobulie dans les thalassémies minimes. Cependant on ne peut mettre en évidence aucune des modifications caractéristiques des hématies thalassémiques. Le volume, l'épaisseur, la forme des globules sont normaux. Il n'y a ni microcytose, ni modification de la valeur globulaire, ni modifications tinctoriales, ni erythroblastose. La résistance globulaire aux réactions hypotoniques est également normale. Seule l'étude qualitative des hémoglobines a montré une petite anomalie. Le taux d'hémoglobine a₂ est anormalement élevé par rapport à celui de la fraction a₁ (rappelons que le Professeur Roche a signalé une élévation de la portion a₂ dans certaines thalassémies). Cet élément si atypique qu'il soit, est donc à retenir.

L'étude du sang maternel par contre apporte un élément positif : une augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques. Cette anomalie est peut être on le sait l'élément le plus constant de la thalassémie minime. On ne retrouve pas non plus de modifications morphologiques caractéristiques de la thalassémie, pas de microcytose, pas de diminution de la valeur globulaire. Cependant à cette augmentation modérée de la résistance globulaire on peut, peut être, joindre

l'existence de rouleaux d'hématies un peu courts, un diamètre globulaire à la limite de la normale ($1 \mu 8$ au lieu de 2μ) Cet ensemble permet alors de parler de thalassémie minime.

Devant la modicité des symptômes hématologiques chez les 2 parents peut-on affirmer chez l'enfant une affection congénitale homozygote ? Quelques arguments supplémentaires vont nous permettre d'interpréter dans ce sens les résultats de nos examens.

Il s'agit en effet de sujets d'origine Algérienne. On connaît la fréquence de la tare en Afrique du Nord et ce caractère racial peut nous permettre de soupçonner plus facilement la présence du gène pathologique.

Par ailleurs les parents sont cousins germains, natifs du même village ce qui suppose une parenté extrêmement étroite. Il est assez facile d'admettre qu'ils soient porteurs de la même tare génétique s'exprimant de façon différente chez l'un et chez l'autre. L'existence chez la mère d'un des stigmates classiques de la maladie donne une valeur beaucoup plus grande aux petites anomalies hématologiques constatées dans le sang du père. Il faut remarquer que de nombreux auteurs (Mac Intosh et Wood en particulier) ont insisté sur la fréquence des mariages consanguins chez les géniteurs des malades atteints d'anémie de Cooley.

De plus la maladie se manifeste chez les 2 enfants, et se manifeste sous une forme grave au moins chez l'un d'entre eux, ce qui n'est sans doute pas une simple coïncidence. Ceci nous inclinerait à interpréter les petites anomalies du sang des ascendants en faveur de l'existence chez eux de la tare.

D'ailleurs dans le cas de notre malade, où la présence du gène morbide chez l'un des géniteurs n'est pas absolument évidente, s'il est exceptionnel, n'est pas unique. Si l'hérédité de la maladie est actuellement bien établie et si le schéma général suivant : l'anémie de Cooley est la forme grave homozygote d'une maladie dont les formes hétérozygotes doivent se retrouver chez les géniteurs, soit sous la forme d'une maladie apparente la thalassémie mineure, soit sous une forme inapparente la thalassémie minime, décelable uniquement par des examens sanguins systématiques, se vérifie dans la plupart des cas, on trouve quelques réserves dans la littérature. Nous ne reviendrons pas sur les premiers cas publiés, sur l'observation rapportée par Christiaens, Carlier et Crampon, dans lesquels l'étude génétique n'est pas très complète; mais nous signalerons dans les travaux Américains et Italiens, portant sur un grand nombre de sujets, quelques exceptions. Par exemple : sur 2 séries étudiées Silvestroni et Bianco ne

trouvent la tare chez les 2 parents d'enfants porteurs d'anémie de Cooley que 38 fois sur les 40 cas de la première série, 21 fois sur les 23 de la seconde. Dans une 3ème série de 110 cas ils trouvent les stigmates de la maladie 107 fois de façon absolue, 1 fois de façon douteuse et ne l'individualise pas dans les 2 derniers cas. Les auteurs Américains (Smith, Valentine et Neel) trouvent également quelques discordances et pensent que la tare est quelquefois si minime qu'il faut faire une étude de tout l'arbre généalogique afin d'en retrouver les stigmates chez les grands-parents ou les collatéraux de leurs sujets. Ils ont apporté cette preuve dans 6 cas sur 220. (Il ne nous a pas été possible de joindre toute la famille de nos malades).

En somme ceci confirme notre interprétation et il nous semble que malgré les réserves déjà signalées on peut reconnaître une thalassémie minime chez les 2 parents de nos malades. C'est en tout cas ce qui nous paraît le plus probable, car rien ne permet de rejeter cette hypothèse même s'il subsiste un doute léger en ce qui concerne le père. On voit bien ici les difficultés que pose le diagnostic de thalassémie dans les formes particulièrement frustes.

Que conclure de cette étude génétique ?

Il serait possible d'envisager deux éventualités :

Ou bien on se refuse à affirmer avec certitude la présence d'une tare morbide paternelle. Il faut alors discuter chez l'enfant une forme particulièrement grave de la maladie hétérozygote, une maladie de Rietti, Greppi, Micheli particulièrement sévère, cette hypothèse, très peu séduisante, nous paraît très improbable.

Ou bien au contraire on admet, ce qui nous paraît le plus vraisemblable, la présence de la tare chez les 2 parents, argument génétique permettant, devant l'ensemble des symptômes, d'affirmer le diagnostic d'anémie de Cooley.

Enfin nous sommes en présence de deux malades d'origine Algérienne. Devant la fréquence de l'ascendance Nord-Africaine dans la population d'enfants jeunes admis à Saint Vincent de Paul, devant l'importance de la tare, leur pays ne serait-il pas possible d'en trouver d'autres observations, ne serait-il

pas logique d'en rechercher soigneusement les stigmates devant une anémie ou une splénomégalie inexpliquées ?

Au terme de cette étude génétique il faut insister sur l'origine algérienne de ces enfants. Leurs parents font partie du grand nombre de ces travailleurs Nord-Africains que l'on rencontre actuellement dans la région Parisienne. On sait l'importance de la thalassémie dans leur pays d'origine. On peut donc imaginer avec vraisemblance qu'on pourra retrouver d'autres cas analogues à ceux qui sont décrits dans ce travail, parmi les enfants issus de cette population.

Il serait alors logique d'en rechercher systématiquement les stigmates devant une anémie ou une splénomégalie inexpliquée.

x

x x

D I A G N O S T I C

— 3 —

Devant ces malades le diagnostic de thalassémie est facile, il est impossible de discuter une autre affection.

Dans le premier cas la symptomatologie est particulièrement riche : il s'agit d'une anémie hémolytique avec splénomégalie et subictère, d'évolution chronique avec des poussées au cours desquelles les signes s'accroissent. C'est une anémie hypochrome érythroblastique microcytaire avec des altérations morphologiques intenses des hématies, hyperrésistance globulaire aux solutions hypotoniques, élévation extrêmement importante des hémoglobines fœtales. Le tableau clinique et hématologique s'est ensuite accompagné d'altérations osseuses typiques qui se sont complétées progressivement. Des signes cardiaques sont apparus et la maladie s'aggrave inévitablement. Devant cet ensemble tout à fait caractéristique, devant le caractère familial de la maladie, il convient de porter le diagnostic de maladie de Cooley bien qu'un seul point ait été difficile à affirmer de façon absolue; la présence du caractère génétique homozygote. Ce diagnostic entraîne un pronostic extrêmement sombre, d'autant plus que les signes sont apparus relativement tôt, dans la vie de l'enfant, avant la deuxième année, et qu'ils sont au complet, ce qui laisse prévoir une évolution létale dans un délai relativement court (quelques années au maximum).

Dans le second cas le diagnostic de thalassémie est également indiscutable, aucune autre affection sanguine ne donnant de semblables altérations globulaires ni cette anémie hypochrome erythroblastique microcytaire avec augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques et un taux aussi élevé d'hémoglobines foetales. Elle s'accompagne d'une très légère splénomégalie et de signes osseux discrets. Par contre il est beaucoup plus difficile de porter un diagnostic absolu quand à la forme de la maladie. La discrétion des signes cliniques, le bon état général de l'enfant permettent sûrement d'éliminer une de ces formes graves d'anémie de Cooley d'évolution extrêmement rapide et entraînant la mort avant même que le tableau clinique ne se complète. On doit écarter la thalassémie minime, la maladie est loin d'être inapparente puisqu'on a déjà retrouvé quelques stigmates légers. Il reste deux formes possibles, l'anémie de Cooley ou le syndrome de Rietti, Greppi, Micheli. Alors que le taux

(+) du taux

relativement modéré de l'anémie, l'absence de cellules en cible, la discrétion des signes cliniques et radiologiques, le bon état général de l'enfant seraient en faveur de la forme mineure, le taux élevé des hémoglobines foetales, l'apparition précoce des signes, l'intensité des modifications erythrocytaires (bien que contingente) avec une erythroblastose nette et une hyperplasie médullaire erythrocytaire nette (bien que modérée), le jeune âge de l'enfant auquel on peut attribuer le défaut de quelques symptômes, seraient au contraire en faveur de la forme majeure. Comment trancher ?

L'étude génétique ne nous apporte aucune indication supplémentaire. Nous sommes en présence d'un bébé de 7 mois et déjà la tare s'est manifestée. D'autres signes morbides peuvent apparaître. S'agit-il d'une forme qui se révélera rapidement grave et léthale dans un avenir proche ? Doit-on porter un pronostic sombre condamnant l'enfant dans un délai assez rapide ? Doit-on promettre à sa famille un avenir meilleur ? Rien ne permet de le faire. Il faut réserver l'avenir seule l'évolution permettra de répondre.

Enfin nous voyons que si le diagnostic de thalassémie est très facile dans les formes majeures, assez facile dans les formes mineures il est par contre extrêmement difficile dans certaines formes minimes particulièrement frustes, latentes, où il devient presque impossible de mettre quelques symptômes en évidence.

x

x x

Il retrouve une filiation alternée, une fille atteinte de la maladie sanguine descendant d'un père porteur des troubles spino-cérébelleux. Les auteurs Algerrois s'appuyant sur ces observations et sur leurs propres constatations soulignent dans la thalassémie la fréquence des troubles neuro-psychiques plus ou moins importants et pensent que ces syndrômes nerveux et hématologiques, qui peuvent s'associer chez un même sujet pour constituer une affection neuro-hémolytique, peuvent être retrouvés alternativement et apparemment dissociés chez les divers sujets d'une même famille.

De leurs nombreuses investigations neuro - psychiâtriques systématiques parmi les indigènes atteints d'anémie méditerranéenne, ils concluent que dans certains cas, relativement exceptionnels, la thalassémie est associée à une tare manifeste du système nerveux dont une des plus banales est l'épilepsie; que des retards psycho-moteurs de tous ordres et des troubles psychiques sont trouvés beaucoup plus souvent que les précédents au cours des diverses formes de la thalassémie, se manifestant avec une intensité variable, depuis les désordres mentaux les plus graves jusqu'aux petits troubles psychasténiques ou dépressifs; que de nombreux encéphalogrammes montrent des anomalies (29 sur 32 thalassémiques mineures par exemple), sans entraîner toujours de manifestations cliniques. Les pneumo encéphalographies quand elles ont pu être pratiquées peuvent aussi être pathologiques avec un certain élargissement des sillons et plus rarement des atrophies cérébrales diffuses, en général, sans dilatation ventriculaire.

Au total, ces travaux qui soulignent la fréquence de l'atteinte du système nerveux nous ont amené à faire un bilan neurologique de l'état de notre malade. L'examen clinique s'est toujours révélé absolument négatif. On ne note aucune manifestation psychique anormale et on ne peut guère, actuellement, insister sur le caractère un peu triste de cet enfant, fatigué, dont les multiples infections et les hospitalisations viennent périodiquement bouleverser les habitudes de ... vie. Par ailleurs les radios crâniennes, les fonds d'yeux, les électro - encéphalogrammes n'ont pas montré la moindre anomalie.

B) Les manifestations hépatiques de la tare ont été décrites très souvent : en Italie (Cassano, Benedetti, Patrassi, Taglioni, Quattrin) aux Etats-Unis (Damashek ...) en Afrique du Nord (Portier, Cabannes, Massonat et collaborateurs). On les retrouve dans les observations récentes (par exemple dans la statistique indo-Chinoise de Mimisit, Manakorn, Chongora, etc... ou l'atteinte hépatique est retrouvée 22 fois sur 32 cas).

Si l'hépatomégalie et le subictère font partie des symptômes habituels on note parfois déjà (Quattrin) la présence de sels et de pigment biliaires dans les urines, une élévation de la bilirubine à la fois directe et indirecte. Par contre si dans les formes habituelles les épreuves d'exploration fonctionnelle sont peu ou pas touchés, les résultats de la ponction biopsique (Portier et collaborateurs) montrent déjà fréquemment une atteinte discrète (6 cas sur 10). Quant aux troubles dyspeptiques et aux douleurs de l'hypocondre droit elles sont rapportées par Quattrin à des dyskinésies biliaires.

Notons que toutes ces manifestations sont décrites chez des sujets beaucoup plus âgés que notre malade (adultes ou adolescents) et atteints de thalassémie mineure. On a décrit de véritables formes hépatiques ou hépato-biliaires de la maladie, qui, avec leur ictère franc, leurs complications cirrhotiques ou hémorragiques peuvent poser des problèmes diagnostiques extrêmement difficiles.

Les auteurs Algerrois regroupent ces observations et celles de formes de passage avec d'autres maladies hémolytiques et anémies ictérigènes. Ils sont frappés par certaines analogies entre les syndrômes neuro-hémolytiques et neuro-anémiques, et même de l'analogie avec l'anémie de Biermer, par l'importance du facteur constitutionnel. En se basant sur cette interprétation des faits, et sur des arguments de pathologie comparée, ils sont amenés à envisager la participation hépatique dans la thalassémie sous un jour très personnel. Ils pensent que la tare pourrait être une " hépatite de la période embryonnaire, génétiquement transmissible et susceptible d'altérer ou de fragiliser les tissus sanguin-formateurs et parfois les gaines de myéline par un trouble métabolique ou vitaminique voisin de celui qu'on connaît dans l'anémie pernicieuse". Cette conception si elle expliquerait les manifestations nerveuses et hépatiques rencontrées dans l'anémie méditerranéenne, reste à prouver par des études physiologiques et embryologiques sur le fonctionnement du foie pendant la vie intra-utérine.

Quoi qu'il en soit ces considérations nous ont amené à faire un bilan hépatique chez notre malade et même à répéter ce bilan devant l'exagération de l'hépatomégalie. Or, notre premier examen nous a montré des tests pratiquement normaux, le second nous montre une très légère ébauche d'atteinte hépatique avec une petite anomalie à l'étude électrophorétique du sérum du malade : une augmentation des γ globulines par rapport à l'albumine. Le taux de la bilirubine indirecte augmente, témoin non pas de l'atteinte hépatique mais de l'hémolyse.

C) Les complications digestives, des troubles du fonctionnement gastro-entérique et pancréatique, au cours de la maladie de Cooley, ont été mises en évidence par plusieurs médecins Italiens. G. Roméo, V. Mattina, R. Gavini. En particulier, trouvent des anomalies de différentes épreuves : stéatorrhée, fixation du Ca et du K inférieurs à la normale, hypophosphorémie même chez tous les sujets d'une série de 8 enfants âgés de 8 mois à 4 ans 1/2. Racugno, Corda, Assenza examinant les sécrétions gastriques de leurs malades constatent une hypo-sécrétion⁺ gastrique qui révèle une baisse de l'acidité totale avec parfois absence d'acide gastrique libre

(+) à peu près constante. Racugno étudie l'acidité

(2 cas). Corda et Assenza donnent les mêmes résultats avec une baisse de l'acidité totale dans les 9 cas étudiés, diminution de l'acide chlorydrique libre dans 4 cas, et absence complète dans 5 cas.

Nous avons, chez le plus atteint de nos malades, dosé la calcémie et la phosphorémie qui sont normales. Nous avons étudié la digestion pancréatique par la recherche de la trypsine dans les selles et celles des acides gras des savons et des graisses neutres. Tous ces éléments sont présents dans des proportions normales permettant de conclure à l'intégrité du pancréas exocrine.

L'étude du chimisme par tubage gastrique a montré une hypochlorhydrie certaine avec absence d'acide chlorhydrique libre. Cette petite anomalie est la seule que nous ayons re - trouvée.

D) Que penser de la recherche de ces complications ? Elle est négative actuellement. La fonction hépatique est à peu près indemne, le système nerveux n'est pas touché non plus, rien ne nous oriente vers ces syndrômes hépato-neuro-hémolytiques chers aux médecins Algérois. Quant à la fonction digestive, après quelques examens succincts, nous ne pouvons relever qu'une petite hypochlorhydrie.

Il sera intéressant de répéter les examens, de surveiller les fonctions hépato-digestives et le système nerveux pour voir si cette conclusion peut être définitive ou si des complications s'installeront au fur et à mesure que la maladie progresse.

x

x x

CONCLUSIONS

— :: — :: — :: — :: — :: — :: — :: — :: — ::

Ce travail est basé sur deux observations, concernant un frère et une soeur, que nous avons étudiées dans le Service de notre Maître, le Professeur M. LELONG.

Le premier enfant, un garçon âgé de 29 mois, présente un tableau typique d'Anémie de Cooley avec une symptomatologie très riche. Son observation, suivie pendant près d'une année, a permis de constater l'installation progressive des troubles caractéristiques. Il a été possible, en particulier, de noter l'apparition des signes osseux crâniens en cours d'évolution. Cette apparition a confirmé, au bout d'un an, le diagnostic qui avait été suspecté devant l'intensité des signes cliniques et hématologiques. Dans cette maladie, d'évolution chronique, certains symptômes essentiels peuvent donc mettre longtemps à se manifester, et il faut parfois savoir attendre avant de juger de façon définitive.

Le second enfant est une fillette âgée de 7 mois. En raison de la maladie présentée par son frère aîné, les premières manifestations morbides ont été dépistées dès leur extrême début.

Nous retrouvons, dans l'une ou l'autre de nos observations, les caractères essentiels qui permettent d'affirmer la maladie (Thalassémie), dont nous avons rappelé les caractères actuellement bien connus :

- Signes cliniques : pâleur, subictère, splénomégalie, faciès de morphologie très particulier.
- Signes hématologiques : anémie hypochrome érythroblastique, avec microcytose, anisopoïkylocytose extrême, hématies en cible (dans la première observation seulement), érythroblastose médullaire, augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques.

- Données génétiques : maladie familiale, transmise comme un caractère semi-dominant.

Nous ne trouvons tous les symptômes de la maladie de Cooley que dans la première observation.

Nous n'avons constaté ici aucune des complications neurologiques, hépatiques ou digestives qui peuvent parfois donner un aspect particulier à certaines formes de la maladie.

Mais l'identification des hémoglobines dans le sang des enfants et dans celui de plusieurs membres de leur famille (Professeur Roche) a permis de vérifier les conclusions des recherches récentes sur les hémoglobines foetales dans le sang de Thalassémiques. Ces études ont montré que la maladie comporte un trouble de l'hémoglobino-génèse avec persistance du mécanisme foetal de formation du chromoprotéide, d'autant plus prononcé qu'il s'agit d'une forme plus grave de la maladie. Ce mode foetal d'hémoglobino-génèse est presque absent chez le sujet normal et dans les formes minimes, modéré dans les formes mineures; il est intense dans les formes majeures. On ne constate pas la production d'une hémoglobine pathologique anormale.

De plus, il nous a paru intéressant de signaler la difficulté extrême que l'on rencontre parfois à distinguer avec précision les différentes formes de ce vaste syndrome. En effet, au cours de l'enquête familiale, on a vu combien la tare peut parfois se manifester discrètement, et combien il peut être délicat, dans les Thalassémies minimes de la mettre en évidence. Il faut souligner l'impossibilité dans laquelle on se trouvait, à propos de la seconde observation, de trancher entre la forme majeure, ou maladie de Cooley, et la forme mineure, ou syndrome de Rietti Greppi Micheli. Ces manifestations morbides de la même maladie sont génétiquement distinctes; mais, en pratique, elles sont reliées par toute une série d'aspects intermédiaires. Il n'existe pas de cloison étanche entre les deux syndromes et leur différenciation ne peut se faire que par l'appréciation de nuances dans l'intensité et l'association des symptômes, ajoutée aux données génétiques. Mais au moins dans le deuxième cas étudié, nous avons vu qu'aucun argument ne permet actuellement de savoir s'il s'agit de l'une ou de l'autre forme.

À propos de ces observations, nous avons remarqué que la rareté de la Thalassémie, en France métropolitaine, est peut-être plus apparente que réelle. En effet, dans

la Région parisienne un certain nombre d'enfants sont d'origine Nord-Africaine, et d'autres cas d'Anémie méditerranéenne seront probablement dépistés, quelle qu'en soit la forme, même discrète, sous laquelle la maladie se manifeste.

x

x

x

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Il nous a été impossible de reproduire ici toute la bibliographie concernant l'Anémie de Cooley. Nous citerons les principaux articles qui nous ont aidé pour notre travail, on trouvera une bibliographie plus complète des premières publications et en particulier dans l'article de WOLMAN et DICKSTEIN pour la bibliographie de langue Anglaise avant 1946. Dans l'article de CHINI pour la bibliographie Italienne, dans l'article de BOUSSER et ANTONELLI en ce qui concerne les cas non méditerranéens d'Anémie de Cooley.

x

x x

BENHAMOU E.

Anémie - Traité de Médecine T.I2 p.149 (Masson)

BERNARD J.

Anémie de Cooley - Maladies du sang
(Flammarion 1948)

BIANCO I.

L'hémolyse dans l'étiologie et la pathogénie
de l'anémie microcytique constitutionnelle et
dans la maladie de Cooley.

E. Policlinico 56.3 1949 - 95

BIANCO I. - MONTALENTI G. - SILVESTRONI

Further data on genetics of microcytharemia or
thalassemia minor and cooley's disease or
thalassemia major.

Annals of Eugenics T.16 4.I.1952 p.299-315

BOUSSER J. - ANTONELLI J. - AUDRY M. - LAPLANCHE Cl.

A propos d'un cas de thalassémie minime chez un
Nord Africain

Bull. Mé. Soc. Hop. Paris - 22.5.53 p.461-462

BOVER G.F. - SORRIBES - SANTAMARIA V. - VALENCIA F.M.

Anemia mediterranean infantil

Rev. Esp. Pediat. T.6 n°5 Sept.Oct.50 673-684

BUDTZ O.

Cooley's mediterranean anemia in cap coloured
family

South African medical Journal

T.6 n°3 Janv. 52 - 49-51

CAFFEY J.

Pediatric x ray diagnosis

Chicago year

Book publ. p.725 1945

CAFFEY J. - SALMON D.

Erythroblastic Cooley's anemia in a negro girl
The journal of pediatrics - 5 Mai 49 - p. 25

CAMACHO CAMBA J.

La anemia carencial del tropica en el niño
Revista colombiana de pediatria y puericultura
1952 - 12 - 2 - p.91 - 128

CAMINOPETROS

Recherches sur l'anémie erythroblastique infantile des peuples de la Méditerranée Orientale.
Annales de Méd. 43.27.1938 p.104

CASTAGNARI

Bol. Soc. Méd. Bologna 1 - 399 - 1933

CATTAN R. - CORCOS A. - COHEN H.

Anémie erythroblastique méditerranéenne
Bul. et mém. Soc. Méd. Hop. Paris
12.8.46 172 - 176

CAUSSADE L. - NIEMAN N. - WILLIG P.

1 cas d'anémie du second âge du type Cooley
Ass. des péd. de langue Franc. 28 et 29.11.48

CAZAL P.

Essai sur la pathogénie des anémies méditerranéennes - Rôle fondamental de la platyschizocytose, leur place parmi les anémies hémolytiques constitutionnelles -
p. 619 - 635

CHEBATH

La maladie de Cooley
Thèse Alger 1941 - n°4

CHINI

Il syndrome di Cooley anemia mediteranea del adulto - Rassegna clinico scientifica - 7 -
10.11.1939

- Critères de classification des syndrômes hématologiques méditerranéens - Progresso medico 50 - 1 - 1948
- Mediterranean hemopathic syndrome - Blood 4 1949
- Etude clinique des syndrômes hématologiques méditerranéens Sang. T. 19 - 1948 p.348 - 358

CHRISTIANES L. - CARLIER G. - CRAMPON - GOUDEMAND -

Maladie de Cooley chez un enfant de 12 ans.
splénectomisé pour ictère hémolytique.

Arch. Franc. Ped. 7 - 1950 p.575 - 583

COLARIZZI et MENGOLI

Il ittéro emotitico a resistenza eritrocitaria
anmentale et amiotropia tipo werdnig Hoffman
Congrès intern. Ped. Zurich Juillet 1950

COMBY J.

Mémoire Arch. Med. des enf. 1934 - p.732

COOLEY Th.

Analogies et différences entre les anémies
hémolytiques de l'enfance. Am. J. of Dis. child.
Déc. 28

COOLEY Th. - LEE

- Séries of cases of splenomegaly in children
with anemia and peculiar bones changes
trans. am. Ped. Soc. 1925 - 37. 29

-Erythroblastic anemia additional comments
Am. J. of Dis. of child. Mars 1932

COOPER CD. - WARREN EC. - WACKER M.D.

The successful therapy with streptokina .. of
ankee ulcères associated with mediterranean
anemia.

Blood T.9 3 March 1954

CROSBY W.H.

The pathogenesis of spherocytes and lephocytes
cells.

Blood Rev. 52 Vol.7 n°2

CROSBY W.H. - SACHS H.

The coincidence of mediterranean anemia in a
young sicilian blood - Blood - Nov. 1949 -
1267 - 1270

CUGUDDA E. - AGNISETTA S.

Studi emato chimici sulle sindromi ematologiche
mediterranee (la sidremia forme minori delle
sindromi ematologiche mediteranee).

Minerva Méd. 3 9 53 499 505

CUTILLO S. - ROMAGNOLI A.

Sull' entita delle hemoglobinogenesi di tipo
fetale nelle forme thalassemiche, osservazion
su 18 casis di marbo di Cooley.

Pediatria 1953 n°7-8 p.539 - 563

DALAND D.A. - STRAUSS M.B.

The genetic relation and clinical differencia -
tion of Cooley's anemia and Colley's trait.

Blood 3, Avril 1948 - p.438 - 448

DAMASHEK K.W.

Target cells anemia and erythroblastic type
of Cooley's erythroblastic anemia

Am. Journal med. Sci. 200 445 1940

Familial mediterranean target oval cell syndrome
Am. Jour. Med. Sci. 205 Mars 43 - 568

Hematology the new England
S. of med. 234 23.20 6 1946

Inherretance pattens in mediterranean anemia
and sickle cell anemia
Blood Nov 1949 1271

DAVIDSON Ch - WECHSLER I.S.

Erythroblastic (Cooley's) anemia and neurologic
complication (Am. J. Dis. of child.

Août 39 n°2 p.362

DICSTEIN B.

Am. J. Med. Sci. T.224 1952 p.679 - 693

FLEITS - DIAZ O.

A. de Cooley, reporte de un caso

Revista cubana de Pediatria

T.24 - n°7 - Junio 52 p.416 - 32

FORNARA P.

La thalassémie, maladie sociale en Italie

Annales Nestlé Oct. 53 n°14 p.14-24

FORNARA P. - SCHIAVINI

Relation entre les ictères hémolytiques avec
augmentation de la résistance globulaire et
l'anémie de Cooley.

Sang. 1950 - 21 - 200.206

FORTEZA - BOUER - SANCHEZ - SANTAMARIA et Coll.

Anemia mediterranean infantil

Rev. Esp. de pediatria Sept. Oct. 1950
672 - 83 n°5

FRONTALI G.

Vues récentes sur l'anémie méditerranéenne
Sem. Hop. 28 4. 1951 p. 1209-1219

FRONTALI G.

Durée de vie du G.R. dans l'anémie méditerranéenne -
Helvetica paediatrica acta
1951 - 6 p.271 - 280

GAJDOS A.

Les hémoglobines anormales au cours de certaines
anémies - Sang n°2 1953 p.185 - 200

GAJDOS A. - TOROK - GASDOS M.

Biosynthèse des protoporphyrines hémoglobiniques
Exposés annuels de biochimie médicale
Série XIII Mars 1951 p.201-226

GATTO I.

Sur le caractère héréditaire de la maladie de
Cooley -

Minerva medica 7-18 1948 p.194-198

GATTO I. - VALENTINO L.

Thalassemia minima

Pediatrics Mai-Juin 1953 p.5-6 p.313-335

GIRAUD G. - CAZAL P. - LATOUR

A propos d'un syndrome neuro-hémolytique -
Etude d'une famille présentant la juxtaposition
et la transmission alternante par filiation d'un
syndrome spino-cérébelleux et hémolytique
méditerranéen.

Soc. Méd. Hop. Paris 21-4-50 p.600-605

GIRAUD M. - ORSINI A. - BADETTI L.

Observation d'une famille Corse atteinte de
thalassémie.

Soc. Ped. Reg. Provençale 6.12.53

Rev. Praticien 11.3.54 Soc. Savantes p.726

GIRAUD M. - ORSINI A. - ROUSSEL

Soc. Ped. Reg. Provençale Dec.49

Arch. Ped. 1950 2.249 - 251

GOUTTAS A. - TSEVERINIS H. - POUNGOURAS P.

Hémoglobines alcalino-résistantes dans les
anémies hémolytiques constitutionnelles.

Sang 3 - 1953 p.290-94

GREPPI E.

Minerva medica II 1.1928

I 189 1931

II 331 1937

HAMILTON H. - FOWLER W.

Familial leptocytosis (Cooley's anemia and
Cooley's trait) p.825 - 834

Arch. of intern. Med. T.87 n°6 Juin 51

HELMMEYER

9-49 2è Congrès Société Européenne d'hématologie

Sang 1950 2 - 138

JANBON - BERTRAND

Maladie de Cooley chez 2 frères

Arch; Franç. Ped. 1952 p.406-417

LIQUORI

Presence of foetal hemoglobin in Cooley's anemia - Nature 1951 167 p.950-51

LEONE A. - BASCIU A.

Modifications cardiaques dans la maladie de Cooley et dans l'érythroblastose sub chronique
Leur importance pathogénique et diagnostic.

Am. it. pediat. Vol.4 n°1 F. 1951 p.1-44

MAGGIONI G. - ASCENZI A.

Morbo di Cooley clinica et anatomia patologica

168 p. Roma Abruzzini editore 1948

MALLARME S.

Dystrophies erythrocytaires des anémies hémolytiques constitutionnelles, leur signification leur spécificité

Sang 1950 n°2 T.21 p.99-101

MARMONT et BIANCHI

L'anémie - perspectives pathogéniques et nosologiques

Minerva medica 2.33 18.8.48 p.138.142

MARSH (de) Q.B.

Sévère mediterranean anemia in chinese child.

Blood U.S.A. V 9 Sept. 50 p.798-805

MINNICH V. et Collab.

Mediterranean anemia, a study of 32 cases in
thailand Blood Janv. 54 n°1 T.9 p.20-23

NATAÏNA

Altérations squelettiques au cours de la m. de
Cooley - Archivio di patologia e clinica medica
1952-3 p.159-194

NEEL S. - ITANO H. - MAURENCE J.

2 cas de "Sickle disease" prob ablement dus à la
combinaison de 2 gènes de thalassémie et anémie
drepanocytaire.
Blood - 1953 T.8 n°5 p.434-443

NITIS STAPILOPULOS

Anemia and malaria
Am. J. dis. Child. 54 1937 p.60-72

OLMER J. - MURATORE R.

Les anémies génotypiques en dehors de la maladie
hémolytique constitutionnelle.
Rev. Prat. 1953 - 3 - 14 p.983 - 988

ORTOLANI V.

Boll. Soc. It. p. 5 5 315 1936

OUTZ M.

Anemia mediterranea infantil
Rev. Esp. de pediatria Sept. Oct. 50 n°5 Valencia
p.572 - 583

PARINELLO G.

Vitesse de sédimentation de l'hématie dans la
maladie de Cooley.
Aggiornamento pediatrico
Vol.3 n°6 1952 p.306-311

PEHU - NOVE - JOSSERAND - NOËL

Arch. Med. 9-4 1935

PERNELLE M.N.

La maladie de Cooley, étude de 2 cas personnels
(clinique, Nosologie, transmission, traitement
Thèse Paris 1950

PEROSA L.

Le metabol. du F. et la dissociation hypochromie
hypersideremie dans le syndrome hemopathique
mediterranéen.

Riforma medica Am.58 34. 1949 p.807

PEROSA L. - VITERBO B.

Contribution à l'étude radiologique et patholo -
gique des altérations squelettiques de l'ictère
avec hyperresistance globulaire.

Archivio di patologia e clinica 3.2 Avr.48
p.403.432

PORTIER A. - CABANNES R. - MASSONAT J. - ZEVACO P.

Les syndrômes hématologiques méditerranéens chez
l'indigène musulman algérien.

Annales de Méd. 52 n°6 1951 p.608.644

PORTIER A. - MASSONAT S. - NATTER S. - GARRE N.

Thalassémie et syndrome neuro-hémolytique

Press Méd. Mai 52 60.37 p.725 - 728

PORTIER A. - MASSONAT J. et Coll.

Nouvelles contributions à l'étude des syndrômes
neuro-hémolytiques Sem. Hop. Paris 22-4-54
1632.1644

PORTIER A. - MASSONAT J. - ZEVACO P.

Enquête sur la thalassémie en Afrique du Nord
Algérie Médicale 1951 n°1-2 23-29

PORTIER A. - MESSER SCHMIDT J. - MASSONAT J.

Fréquence et importance des syndromes hématolo -
giques méditerranéens chez l'indigène musulman
Algérien.

Soc. Med. Hop. Alger 6.4.51

Algérie médicale Mai 51 n°5 899.908

PORTIER A. - MUSSINI - MONPELLIER et Coll.

Les manifestations hépatiques de la thalassémie
Algérie médicale 58 - 2 Fev.54 177.183

POUYA Y.

Un cas de maladie de Cooley en Iram
Sang. 3. 1953 p.283.284

POWELL W.N. - RODARTE S.G. - NEEL J.V.

Coexistence dans une famille d'origine Sicilienne
du trait de Sickling et de thalassémie
Blood 5. 10.10.50 87

QUATTRIN

- Gli itteri emolitici costituzionali atipici
monographies minerva medica 1938
- Discussion avec le Professeur Helmeyer au
Congrès Soc. hématologique.
Sang 21 2.1950 205.241
- Maladies hémolytiques et troubles des plaquettes
Sang 1 1951 71.74
- Hemopathies familiales Vol.II Oct.50

REYNAUD R.

Anémie de Cooley Thèse Lyon 1942 - 43

RICH A.

Acad. Sci. U.S.A. 1952 88.187

RIETTI F.

- Les ictères hémolytiques à résistance globulaire
augmentée.
Annales Méd. 41 5.5.1937
- Les ictères hémolytiques macrocytaires avec
résistance globulaire augmentée.
Sang 21.3. 1950 p.195.200

ROCHE J. - DERRIEN Y.

- Les hémoglobines humaines et les modifications
physiologiques et pathologiques de leurs caractères.
Sang T.24 n°2 1953 p.97.142
- Sur les hémoglobines humaines au cours des thalas -
sémies mineures et majeures.
Comp. Rend. Soc. Biol. Paris T.8
n°9.10 1953 p.771 - 774
- Sur les hémoglobines des thalassémiques
Rev. Hématol. T.8 n°3 1953 p.282.298

ROMANO M.

Une anémie de Cooley
Prensa med. Argentina Vol. 34 16.5.47
P.879.892

ROMEO G. - GAVINI R. - MATTINA V.

A propos de certaines déviations du métabolisme
dans la maladie de Cooley.
Acta. Ped. Lat. 6. 4. 1953 662

SARROUY C. - CABANNES R.

- A. de Cooley, observation familiale
Soc. Med. Alger Dec.50
- La thalassémie de l'enfant indigène Algérien
Annales pédiatrie T.9 n°2 1952 p.140.147
- Thalassémie et syndrômes neuro-hémolytiques
Bull. Mem. Soc. Hop. Paris 22.23 27.6.52
p.825 - 830

SCHWARTZ - TIENE E.

- Anomalies héréditaires du désordre hématique dans
l'anémie méditerranéenne de Cooley.
Sang. 9 195, p.713 - 719
- Modifications du métabolisme des lipides et des
porphyrines dans l'anémie méditerranéenne.
Minerva Péd. 5 - 1953 p.1 à 20

SENDRAIL M. - LYON A. - LASSER J.

Bull. et mem. Soc. Med. Hop. de Paris
52 - 902 1936

SHAPIRA - KRUTH J.

Spécificité des hémoglobines et maladies molé-
culaires.
Exposés annuels de Biochimie médicale Série 13
p.285

SILVESTRONI E.

Emopatie familiari a substrato microcitémico et
falcemico
El policlinico sezione pratica 57 - 26
26.6.50 p.841 - 854

SILVESTRONI E. - BIANCO I.

- Microcitémie minerva medica II . 37 1946
- Minerva medica I p.587 1947

SINGER K. - CHERNOFF A.I. - Coll.

Studies of abnormales hemoglobines
Blood 1951 p.413.435

6. 1951

1 Janv. 52 . 7 p.47

12.52 7 p.1216

SMITH C.

Detection of mild types of mediterranean anemia
Am. J. Dis. of child. 75 - 1948 p.505-527

STRAUSS M.B. - DALAND G.A. - FOY H.J.

Anémie microcytique familiale, observation de
6 cas d'altération sanguine dans une famille
Italienne.

Am. J. Med. Soc. 201 - Janv. 41 30.34

VALENTINE W. - NEEL

- Hematological and genetic study of transmission
of thalassemia
Arch. Int. Med. 74 1944 p.185
- The frequency of thalassemia
Am. J. med. Sci. Mai 45 205. 5 p.568
1947 32 - 5
- Artificial production and significance of
target cells.
Am. J. M. Sci. 209 - 74I - 1945
- Further studies of the genetics of thalassemia
Genetics 32 38 1947
- Etude génétique sur la thalassémie
Am. J. Med. Sci. 32. 5. 1948

VECCHIO F.

- Sur la résistance de l'hémoglobine à la dénaturation alcaline dans la maladie de Cooley
Progressio medico 15-4-48 - 7 - 201.206
- Sur un nouveau critère différentiel de l'anémie de Cooley.
Pediatria 58 - 9-10 Sept.50 645 - 654
- Sur le comportement électrophorétique de l'hémoglobine de l'anémie de Cooley.
Pediatria 60 9-10 1952 p.419-421
61 11-12 1953 p.863-871

WOLMAN IG. - DICKSTEIN B.

Changing concepts in mediterranean anemia
Am. J. Med. Sc. T.212 723. 1946

ZEVACCO P.

Contribution à l'étude de la thalassémie chez l'indigène musulman Nord-Africain -

Thèse Alger 1952.

-:-:-:-:-:-:-:-

Vu : Le Président de Thèse
Professeur LELONG

Vu : Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

